

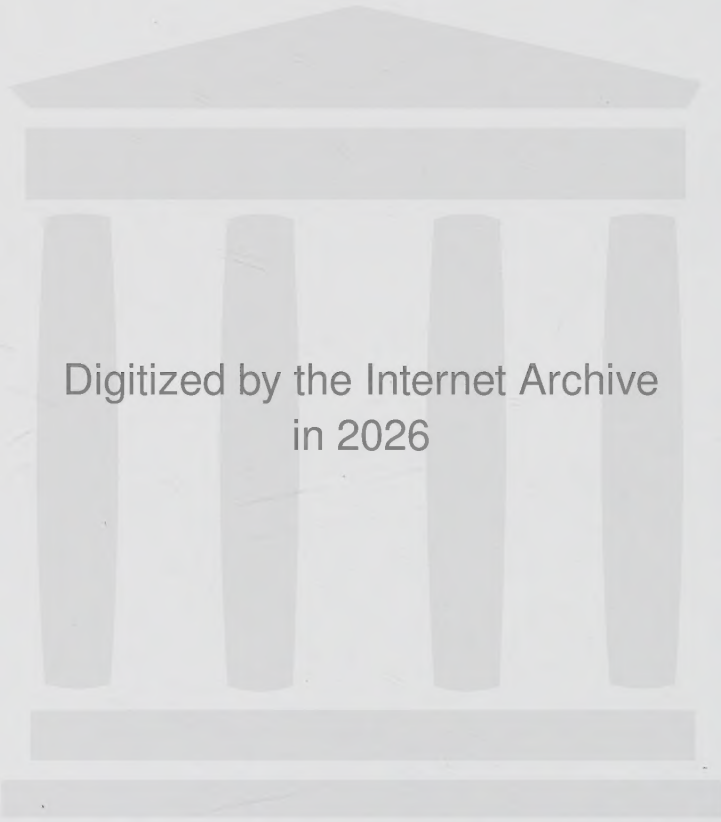
NEUROENDOKRINOLOGISCHE BEFUNDE BEI

DEPRESSIVEN PATIENTEN

BERTIN SEIBOLD

1985

*Diss
München*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554620_0046

AUS DER PSYCHIATRISCHEN KLINIK DER
UNIVERSITÄT MÜNCHEN

DIREKTOR: PROF. DR. H. HIPPIUS

NEUROENDOKRINOLOGISCHE BEFUNDE BEI

DEPRESSIVEN PATIENTEN

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE IN DER
GESAMTEN MEDIZIN
AN DER
LUDWIG MAXIMILIANS UNIVERSITÄT MÜNCHEN

vorgelegt von
BERTIN SEIBOLD
aus
Fürstenfeldbruck

1985

MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN
FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

BERICHTERSTATTER: PROF. DR. H. HIPPIUS

MITBERICHTERSTATTER: DR. H.E. KLEIN

DEKAN: PROF. DR. W. SPANN

TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG: 28. 05. 85

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung	1
Fragestellung	3
Methoden	4
Biologische Testverfahren	5
1. DST	5
2. Clonidintest	6
3. TRH-Test	6
4. Schlaf-EEG	6
Diagnostische Kriterien und Untersuchungsskalen	7
Ergebnisse	10
1. DST	10
2. REM-Latenz	34
3. Clonidintest	36
4. TRH-Test	39
Diskussion	41
1. DST bei Patienten	41
2. Basales und Postdexamethason-Prolaktin	44
3. Schlafentzug	46
4. REM-Latenz	47
5. Clonidintest	49
6. TRH-Test	51
Zusammenfassung	53
Literaturverzeichnis	55

ABKÜRZUNGEN

ACTH	=	Adenocorticotropes Hormon
BPRS	=	Brief Psychiatric Rating Scale
DST	=	Dexamethason-Suppressions-Test (= Dexamethason-Hemmtest)
EEG	=	Elektroenzephalogramm
EMG	=	Elektromyogramm
GAS	=	Global Assessment Scale
HAMD	=	Hamilton-Depression-Scale
HGH	=	Human Growth Hormone (= Wachstumshormon)
HHNNR	=	Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinde
ICD	=	International Classification of Diseases
MDD	=	Major Depressive Disorder
NNR	=	Nebennierenrinde
n.s.	=	nicht signifikant
RDC	=	Research Diagnostic Criteria
REM	=	Rapid Eye Movement
RIA	=	Radioimmunoassay
SA	=	Standardabweichung
SADD	=	Schedule for a standardized assessment of patients with depressive disorders
SE	=	Schlafentzug
TRH	=	Thyreotropin-Releasing-Hormone
TSH	=	Thyroidea-stimulierendes Hormon
$\bar{x}$	=	Mittelwert

EINLEITUNG

Affektive Störungen werden oft bei endokrinologischen Erkrankungen, wie z.B. beim Morbus Cushing oder Morbus Addison, beobachtet. Das gehäufte Auftreten von depressiven Zuständen im Wochenbett oder in der Menopause legt ebenfalls die Vermutungen nahe, daß endokrinologische Faktoren bei einigen psychiatrischen Erkrankungen von ätiologischer Bedeutung sind. Zahlreiche Untersuchungen weisen darauf hin, daß die akuten Phasen von endogenen Depressionen mit abnormen endokrinologischen Befunden korrelieren. Diese Ergebnisse führten dazu, den Dexamethason-Suppressions-Test (DST), der erstmals von Liddle (1960) zur diagnostischen Beurteilung von Cushing-Syndromen angewandt wurde, auch bei psychiatrischen Erkrankungen zu prüfen.

Die bisherigen Studien der Cortisolsuppression durch Dexamethason bei depressiven Erkrankungen haben zu unterschiedlichen Ergebnissen geführt. Einige Untersucher messen aufgrund ihrer Ergebnisse dem DST eine diagnostische Bedeutung bei. Anhand der DST-Ergebnisse könnte man bestimmte Untergruppen von Depressionen (endogene und nicht endogene, psychotische und nicht psychotische) unterscheiden (Carroll et al., 1980; Nuller et al., 1980). Andere Autoren hingegen stellten diese diagnostische Aussagekraft des DST in Frage (Stokes et al., 1976; Berger et al., 1982). Wiederum andere Untersucher fanden bei endogen depressiven Patienten zwar häufiger ungenügend supprimierte Postdexamethason-Cortisolwerte im Vergleich zu nicht endogen Depressiven, stellten aber gleichzeitig fest, daß die Gruppe der endogen depressiven Patienten signifikant schwerer erkrankt war (Rush et al., 1982; Carroll et al., 1981).

Cortisol-suppression beim DST scheint nicht spezifisch für Depressionen zu sein. Auch unter anderen Einflüssen wie Gewichtsverlust, Streß, chronischen Schmerzen und Schlafentzug wurden häufiger ungenügend suppressierte Cortisolspiegel beobachtet. Neuere Befunde sprechen dafür, daß durch Dexamethason nicht nur die Cortisolregulation sondern auch die Prolaktinsekretion beeinflußt wird. In mehreren Studien an gesunden Probanden wurde gezeigt, daß sowohl die streßinduzierte ACTH- als auch Prolaktinausschüttung durch Gabe von Dexamethason am Vortag supprimiert wurden (Copinschi et al., 1975; Ostermann et al., 1977). Meltzer et al. (1982) berichteten über eine signifikante Korrelation zwischen Cortisol-Nonsuppression und Prolaktin-Nonsuppression bei verschiedenen psychiatrischen Krankheiten.

Während der DST u.a. aufgrund seiner Praktikabilität in den letzten Jahren zu dem am meisten und gründlichsten untersuchten biologischen Test geworden ist, sind die mittels Clonidintest bislang untersuchten Fälle noch zahlenmäßig geringer. Dieser Test scheint neurotische und endogene Depressionen durch eine unterschiedliche Intensität der Clonidin-stimulierten Wachstumshormonausschüttung zu differenzieren (Matussek et al., 1979).

Vergleichbar der abgeschwächten bzw. fehlenden Wachstumshormonausschüttung bei endogenen Depressiven nach Clonidin, führt auch die TRH-Gabe bei diesen diagnostischen Untergruppen zu einer verminderten TSH-Antwort (Prange et al., 1972). Dieses biologische Phänomen wurde unter standardisierten Bedingungen als TRH-Test ebenso wie der DST und der Clonidintest als möglicher diagnostischer Marker bei verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen untersucht (Loosen, 1981).

Als eine neurophysiologische Variable wurde bereits in einigen Studien der - oft gestörte - Schlaf von depressiven Patienten untersucht. Übereinstimmend berichteten die Untersucher über ein gehäuftes Auftreten von verkürzter REM-Latenz bei depressiven Patienten.

FRAGESTELLUNG

Bei 70 depressiven Patienten sollen einige neuroendokrinologische Befunde in ihrer Beziehung zu depressiven Syndromen untersucht werden. Hierzu wird mit Hilfe des Dexamethasonhemmtests geprüft, ob sich verschiedene diagnostische Untergruppen von Depressionen durch den Cortisolspiegel vor und nach Dexamethasongabe unterscheiden und ob ein Zusammenhang zwischen diesen Cortisolspiegeln und dem Ausprägungsgrad der depressiven Symptomatik besteht. Ferner soll ermittelt werden, ob sich die diagnostischen Untergruppen im Schweregrad der Erkrankung unterscheiden. Weiterhin wird die Bedeutung des Prolaktinspiegels vor und nach Gabe von Dexamethason in dieser Fragestellung untersucht.

Ferner soll ermittelt werden, ob die Ergebnisse des Clonidintests, des TRH-Tests und die Länge der REM-Latenz in Zusammenhang mit diagnostischen Untergruppen, dem Schweregrad der Erkrankung und den Ergebnissen des Dexamethasonhemmtests stehen.

Bei gesunden Probanden wird ein Dexamethasonhemmtest einmal mit und einmal ohne Schlafentzug durchgeführt, um unter standardisierten Bedingungen den Einfluß von Schlafstörungen auf die Cortisolregulation abschätzen zu können.

METHODEN

Art der Studie:

Es handelt sich um eine experimentelle, prospektive, kontrollierte Studie. Die Studie wurde dadurch kontrolliert, daß den Ärzten bei der diagnostischen Festlegung die endokrinologischen Testergebnisse nicht bekannt waren; andererseits wurden die laborchemischen Befunde ohne Kenntnis der psychopathologischen Befunde ausgewertet.

Aufnahmekriterien:

70 Patienten (54 Frauen und 16 Männer, durchschnittliches Alter 47,9 Jahre), die innerhalb eines bestimmten Zeitraums in die Klinik aufgenommen wurden, nahmen an dieser Untersuchung teil. Die konsekutive Aufnahme von Patienten in die Studie wurde als eine wesentliche methodische Notwendigkeit betrachtet. Alle Patienten mußten die Kriterien einer Major Depressive Disorder (Research Diagnostic Criteria) erfüllen; eine Altersbegrenzung bestand nicht.

Ausschlußkriterien:

Patienten, die unter hormoneller Behandlung standen, an endokrinologischen Erkrankungen litten sowie schwangere Patientinnen waren von der Studie ausgeschlossen.

BIOLOGISCHE TESTVERFAHREN

1. Dexamethasonhemmttest:

Der Dexamethasonhemmttest (DST) wurde bei allen 70 Patienten innerhalb des 2. bis 4. Tages nach Aufnahme in die Klinik durchgeführt. Eine Blutentnahme von 10 ml um 16 Uhr am ersten Tag der Untersuchung diente der Bestimmung des Cortisol-Basal-Wertes. Am Abend dieses Tages wurde um 23 Uhr 1 mg Dexamethason (Decadron[®]) oral verabreicht. Am folgenden Tag wurden wiederum um 16 Uhr 10 ml Blut abgenommen zur Bestimmung des Postdexamethason-Cortisolspiegels im Plasma. Das Blut wurde jeweils in heparinisierte Röhrchen aufgezogen, sofort nach Abnahme zentrifugiert und das Plasma bei -20 °C aufbewahrt. Der Plasmacortisolspiegel wurde mittels radioimmunologischer Doppelbestimmung (Biosigma, J-125 Cortisol Premix RIA) gemessen. Bei einem Grenzwert von 5 µg% (bzw. 6 µg%) Cortisol werden Patienten, deren Postdexamethason-Cortisolspiegel unter 5 µg% (bzw. 6 µg%) liegt, als Suppressoren bezeichnet, liegt er über dieser Grenze, so sind es Nonsuppressoren.

Bei 66 Patienten (52 Frauen und 14 Männern) wurde im Plasma sowohl vor als auch nach Dexamethasongabe zusätzlich der Prolaktinspiegel (radioimmunologische Bestimmung, Biosigma, J-125 Prolaktin RIA) gemessen. Zur Kontrolle wurde der DST auch bei einer Gruppe von 46 gesunden Probanden (26 Frauen und 20 Männer) durchgeführt. Bis auf eine zusätzliche Blutabnahme am Morgen des zweiten Untersuchungstages um 8 Uhr (nach Dexamethasongabe) entsprach das Testverfahren dem oben beschriebenen. Bei 9 der Probanden wurde der DST unter Schlafentzug wiederholt. Bei 23 Probanden wurde im Rahmen des DST neben dem Serumcortisol zusätzlich der Prolaktinspiegel im Serum gemessen.

2. Clonidin-Test:

Eine Gruppe von 14 Patienten (8 Frauen und 6 Männer) unterzog sich nach Einverständnigabe dem Clonidintest. Die Untersuchung begann jeweils um 8 Uhr morgens mit dem Anlegen einer intravenösen Verweilkanüle. Zum Zeitpunkt 0 wurden 2 µg/kg Clonidin (Catapressan[®]) über eine Zeitspanne von 10 Minuten i.v. verabreicht. Blutabnahmen von je 10 ml in heparinisierte Röhrchen erfolgten zu den Zeitpunkten -60, -30, 0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105 und 120 Minuten. Im Plasma wurde Wachstumshormon, Cortisol und Blutzucker bestimmt. Als Maß für die Ausschüttung der Hormone bzw. des Blutzuckers wurde die Fläche unter der jeweiligen Kurve zwischen den Zeitpunkten 0 und 120 verwendet.

3. TRH-Test:

Bei einer Gruppe von 16 Patienten (7 Frauen und 9 Männer) wurde, ebenfalls mit Einverständnis der Patienten, ein TRH-Test durchgeführt. Nach Untersuchungsbeginn um 8 Uhr morgens und einer Vorlaufzeit von 30 Minuten wurden 0,2 mg TRH (1 ml Relefact[®]) i.v. über 30 Sekunden injiziert. Zu den Zeitpunkten -30, 0, 15, 30, 60 und 90 Minuten wurde Blut in heparinisierte Röhrchen abgenommen. Im Plasma wurde mittels eines Radioimmunoassay mit Doppelantikörperbestimmung der TSH-Spiegel gemessen. Für die statistische Auswertung wurde die Fläche unter der Kurve vom Zeitpunkt 0 bis 90 Minuten verwendet sowie der Begriff "blunted response". Als "ungenügende" TSH-Antwort auf TRH-Gabe wurde ein Ansteigen des TSH-Spiegels nicht über 5 µU/ml definiert.

4. Schlaf-EEG:

Bei 6 Patienten wurde in einer Nacht ein Schlaf-EEG abgeleitet. Für diese Untersuchung mußten die Patienten 1 Woche medikamentenfrei sein, um den etwaigen Einfluß von Medikamenten auf den Eintritt der REM-Phasen auszuschalten. Ein Kanal war zuständig für ein EMG, je einer für die

Augenbewegung des rechten und linken Auges; auf dem vierten Kanal wurde die Hirnaktivität aufgezeichnet. Anhand der vom Zeitpunkt des Zubettgehens an bis zum Aufstehen am nächsten Morgen kontinuierlich aufgezeichneten Ableitungen wurde die sogenannte REM-Latenz ausgemessen. Dies ist die Zeitspanne in Minuten vom ersten Schlaf-Stadium II, das mindestens 2 Minuten gedauert hat, bis zum ersten Auftreten einer REM-Phase.

DIAGNOSTISCHE KRITERIEN UND UNTERSUCHUNGSSKALEN

ICD 9 (9. Revision der International Classification of Diseases):

Dies ist ein Diagnoseschlüssel der WHO. In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit folgenden Diagnosen aufgenommen: 295.7 steht für schizoaffective Patienten, 296.1 für unipolare und 296.3 für bipolare endogene Depressionen und 300.0, 300.4, 309.1 und 300.7 für nicht endogene Depressionen.

RDC (Research Diagnostic Criteria):

RDC sind von Spitzer et al. (1975) entworfene Diagnosekriterien für psychiatrische Erkrankungen. Die Kriterien werden hauptsächlich bei Krankheiten aus dem depressiven Formenkreis verwendet, jedoch werden auch Erkrankungen des schizophrener Formenkreises, Neurosen u.a. berücksichtigt. In dieser Studie hatten alle Patienten eine "Major Depressive Disorder" (Aufnahmekriterium), wobei vor allem die Klassifizierung "endogen" und "nicht endogen" von Interesse war.

Newcastle Diagnostic Depression Scale (Carney et al., 1965):

Diese Fremdbeurteilungsskala dient der Unterscheidung zwischen endogener und neurotischer Depression. Das Vorhandensein von 10 bestimmten Symptomen wird mit unterschiedlichen Zahlen bewertet. Dabei sprechen z.B. Angst und die Eigenschaft, die Schuld an der Krankheit bei anderen zu suchen, für eine neurotische Depression; Schuldgefühle, Gewichtsverlust, Fehlen einer adäquaten Psychothese u.a. weisen auf eine endogene

Depression hin. Bei einer Summe von ≥ 6 handelt es sich eher um eine endogene Depression, wenn sie ≤ 5 ist, eher um eine neurotische Depression.

HAMD (Hamilton-Depression-Scale):

Es handelt sich um eine von Hamilton (1976) geschaffene Fremdbeurteilungsskala zur quantitativen Beurteilung depressiver Patienten. Anhand von 21 Symptomen schätzt der Untersucher auf Grundlage eines nicht standardisierten Interviews den Schweregrad der Depression ein.

GAS (Global Assessment Scale):

Dies ist eine von Endicott et al. (1976) entworfene Fremdbeurteilungsskala zur Einschätzung der niedrigsten Stufe der psychischen und sozialen Leistungsfähigkeit des Patienten in der letzten Woche vor der Beurteilung. Die Skala reicht kontinuierlich von 1 bis 100, wobei sie durch Zehnerschritte in Bewertungsstufen unterteilt ist, die dem Untersucher als Anhaltspunkt dienen. So ist z.B. ein Patient in der obersten Bewertungsstufe 91-100 symptomfrei und ausgezeichnet leistungsfähig. Er hat seine Lebensprobleme im Griff und zieht andere Menschen durch Wärme und Ausgeglichenheit seiner Persönlichkeit an. Ein Patient der Stufe 1-10 hingegen bedarf der dauernden Überwachung für mehrere Tage wegen der Gefahr, sich selbst oder andere zu verletzen oder ist nicht in der Lage, eine minimale persönliche Hygiene aufrechtzuerhalten.

BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale):

Es handelt sich um eine von Overall und Gorham (1962) entwickelte Fremdbeurteilungsskala, die der schnellen Beurteilung erwachsener Patienten aus dem psychiatrischen Bereich dient. Sie besteht aus 18 Symptomkomplexen, die der Untersucher nach einem kurzen Interview jeweils in ihrem Ausprägungsgrad auf einer 7-stufigen Skala einschätzt. Bei der Auswertung werden diese einzelnen Symptomkomplexe und die daraus gebildeten Faktoren verwendet. Diese sind Angst/Depression, Anergie, Denkstörung, Aktivierung und Feindseligkeit/Mißtrauen. Der Gesamt-Rohwert stellt ein Maß für die psychiatrische Gestörtheit des Patienten dar.

SADD (Schedule for a standardized assessment of patients with depressive disorders):

Dieser von der WHO entworfene Untersuchungsbogen ist in 4 Abschnitte unterteilt: 1) Daten zur Identifikation des Patienten, 2) Klinischer Zustand des Patienten und seine psychiatrische Anamnese, 3) bisherige Behandlung der jetzigen Krankheitsepisode und 4) Diagnose. Die SADD-Summe umfaßt die Symptome 1 bis 40 des zweiten Abschnitts in ihrem Ausprägungsgrad.

ERGEBNISSE

1. Dexamethasonhemmttest

DST und Diagnosen:

Von den 70 in die Studie aufgenommenen Patienten wurden nach dem Diagnoseschlüssel der ICD (9.Ausgabe) 47 Patienten den endogenen Depressionen zugeordnet, 21 den neurotischen Depressionen, 2 Patienten waren schizoauffektiv. Bei der Newcastle Diagnostic Depression Scale erreichten 42 Patienten eine Punktezahl von mindestens 6 und wurden somit als endogen depressiv klassifiziert, 28 Patienten hatten 5 und weniger Punkte und wurden deshalb den neurotischen Depressionen zugeteilt. Gemäß den Aufnahmekriterien erfüllten alle 70 Patienten nach den Research Diagnostic Criteria (RDC) die Kriterien einer Major Depressive Disorder. Sie waren nach der RDC-Diagnose unterteilt in 37 endogen Depressive und 23 nicht endogen Depressive, wobei 10 Patienten nicht mit Sicherheit einer dieser beiden Untergruppen zugeordnet werden konnten. Nach den RDC-Diagnosen konnte weiterhin eine Unterteilung in 7 psychotische (die nach der ICD-Diagnose 5 endogen depressiven und 2 schizoauffektiven entsprachen), 57 nicht psychotische und 6 nicht sicher psychotische Patienten getroffen werden.

Die Übereinstimmung der Differenzierung in endogene und nicht endogene Depressionen nach den drei verschiedenen diagnostischen Systemen war zwischen der RDC- und der ICD-Diagnose am größten, während die Newcastle-Diagnose nicht so gut mit den anderen beiden übereinstimmte (siehe Tabelle 1).

TABELLE 1:

ÜBEREINSTIMMUNG DER DIAGNOSTISCHEN SYSTEME

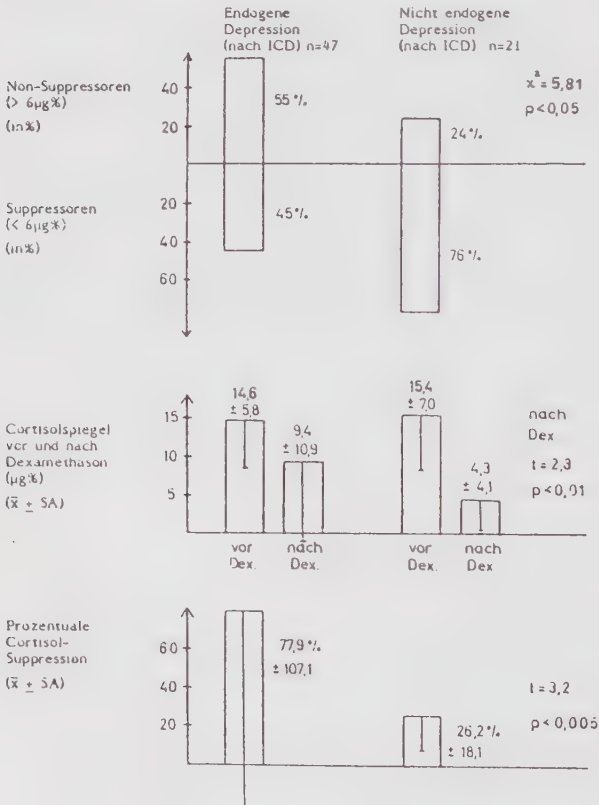
Diagnostische Kategorien	Pearson-Korrelationskoeffizient r	Signifikanz p	Fallzahl n
RDC - ICD	$r=0,86$	$p<0,001$	$n=59$
ICD - Newcastle	$r=0,78$	$p<0,001$	$n=68$
RDC - Newcastle	$r=0,68$	$p<0,001$	$n=60$

Legende:

Übereinstimmung der diagnostischen Systeme RDC, ICD und Newcastle Depression Scale bezüglich der Unterscheidung endogene Depression und nicht endogene bzw. neurotische Depression.

Unter den 70 Patienten waren je nach willkürlichem Grenzwert 36 ($> 5 \mu\text{g}\%$) bzw. 39 ($> 6 \mu\text{g}\%$) Suppressoren und 34 bzw. 31 Nonsuppressoren. Betrachtet man den Anteil von Suppressoren und Nonsuppressoren in den Gruppen der endogen und nicht endogen depressiven Patienten, so ergab sich nur bei dem Grenzwert von $6 \mu\text{g}\%$ ein signifikanter Unterschied (ICD: $\chi^2 = 5,81$; $p < 0,05$; RDC $\chi^2 = 3,95$; $p < 0,05$) (siehe Tabelle 2 und Abbildung 1). Die endogen Depressiven waren in beiden diagnostischen Systemen häufiger Nonsuppressoren.

ABBILDUNG 1:
DST-ERGEBNISSE BEI DEN DIAGNOSTISCHEN UNTERGRUPPEN
ENDOGENE DEPRESSIONEN VS. NICHT ENDOGENE DEPRESSIONEN
NACH ICD



Prozentualer Anteil der Nonsuppressoren ($> 6 \mu\text{g}\%$) und Suppressoren ($< 6 \mu\text{g}\%$), Cortisolspiegel vor und nach Dexamethasongabe und prozentuale Cortisol-suppression bei den diagnostischen Untergruppen endogene Depression und nicht endogene Depression nach ICD. Vergleich der beiden Gruppen mittels χ^2 -Test bzw. t-Test (Student's t-Test).

TABELLE 2: DST-ERGEBNISSE VON 70 DEPRESSIVEN PATIENTEN MIT MD

	Mawacelle		ICD				RDC			
	≥ 6		≤ 5							
	endogen n=42	neutral n=28	endogen n=47	nicht endog. n=21	unipolar n=35	bipolar n=12	endogen n=37	nicht endog. n=23	psychot. n=7	nicht psychot. n=57
abnormer DST ($>5\mu\text{g}\%$) n	23	11	27	7	22	5	21	9	4	26
normaler DST ($<5\mu\text{g}\%$) n	19	17	20	14	13	7	16	14	3	31
χ^2 -test	$\chi^2 = 1,61$ n.s.		$\chi^2 = 3,38$ n.s.		$\chi^2 = 1,64$ n.s.		$\chi^2 = 1,76$ n.s.		$\chi^2 = 0,33$ n.s.	
abnormer DST ($>6\mu\text{g}\%$) n	22	9	26	5	21	5	21	7	4	23
normaler DST ($<6\mu\text{g}\%$) n	20	19	21	16	14	7	16	16	3	34
χ^2 -test	$\chi^2 = 2,79$ n.s.		$\chi^2 = 5,81$ $p < 0,05$		$\chi^2 = 1,22$ n.s.		$\chi^2 = 3,95$ $p < 0,05$		$\chi^2 = 0,72$ n.s.	

Legende:

Die Vierfeldertafeln zeigen die Zahlen normaler und abnormer DST-Ergebnisse (Postdexamethason-Grenzwert 5 und 6 $\mu\text{g}\%$ Cortisol) bei den jeweiligen diagnostischen Untergruppen nach Mawacelle, ICD und RDC.

Auch der absolute und der prozentuale Postdexamethason-Cortisolspiegel war bei den endogenen Depressionen nach ICD und RDC signifikant höher, wobei der prozentuale Cortisol-suppressionswert (= Cortisolwert nach Dexamethasongabe : dividiert durch basalen Cortisolwert, angegeben in Prozent) etwas mehr Aussagekraft besaß als der absolute (siehe Tabelle 3 und Abbildung 1).

TABELLE 3: CORTISOL SPIEGEL VOR UND NACH DEXAMETHASONGABE BEI 70 PATIENTEN MIT MDD

Diagnostische Untergruppen	Basisles Cortisol ($\mu\text{g\%}$) $\bar{x} \pm \text{SA}$	Postdexamethason-Cortisol ($\mu\text{g\%}$) $\bar{z} \pm \text{SA}$	Prozentuales Cortisol (%) $\bar{x} \pm \text{SA}$
ICD endogen (n=47) nicht endogen (n=35)	14,6 $\pm$ 5,8 n.a. 15,4 $\pm$ 7,0	9,4 $\pm$ 10,9 t=2,8 p<0,01 4,3 $\pm$ 4,1	77,9 $\pm$ 107,1 t=3,21 p<0,005 26,2 $\pm$ 18,1
ICD unipolar (n=35) bipolar (n=12)	14,8 $\pm$ 6,0 n.a. 14,1 $\pm$ 5,5	9,2 $\pm$ 8,7 n.a. 9,8 $\pm$ 16,2	77,5 $\pm$ 86,6 n.a. 84,9 $\pm$ 157,6
Newcastle endogen (n=42) neurotisch (n=28)	14,6 $\pm$ 5,7 n.a. 14,7 $\pm$ 7,0	9,8 $\pm$ 10,4 n.a. 5,8 $\pm$ 7,9	66,8 $\pm$ 94,0 n.a. 51,4 $\pm$ 88,5
RDC endogen (n=37) nicht endogen (n=23)	14,0 $\pm$ 5,3 n.a. 15,7 $\pm$ 7,0	10,1 $\pm$ 12,0 t=2,54 p<0,01 4,7 $\pm$ 4,2	87,7 $\pm$ 118,3 t=2,88 p<0,01 29,3 $\pm$ 24,2
RDC psychotisch (n=7) nicht psychotisch (n=57)	13,4 $\pm$ 5,9 n.a. 14,5 $\pm$ 6,3	16,1 $\pm$ 21,3 n.a. 6,4 $\pm$ 6,8	138,0 $\pm$ 213,3 n.a. 45,6 $\pm$ 52,0
alle Patienten (n=70)	14,7 $\pm$ 6,2	7,6 $\pm$ 9,5	60,6 $\pm$ 91,5

Legende:

Unterschiede der DST-Befunde zwischen den einzelnen diagnostischen Untergruppen nach ICD, Newcastle und RDC wurden mit ungepaartem t-Test geprüft. In die RDC-Untergruppen gingen nur jene Patienten ein, die für diese Zuordnungen die Kriterien "definitiv" erhielten.

Psychotische Depressionen korrelierten signifikant mit den Postdexamethason-Cortisolwerten ($r=0,32$, $p<0,01$) (siehe Tabelle 4), doch da sich unter den 70 Patienten nur 7 psychotische und 57 definitiv nicht psychotische befanden (bei 6 Patienten war die diagnostische Entscheidung nicht sicher) und diese 7 Patienten eine sehr hohe Streuung der Cortisolwerte aufwiesen, ist diese Beziehung nicht aussagekräftig (siehe Tabelle 3).

TABELLE 4:

BEZIEHUNG DER D51-ERGEBNISSE ZU DEN DIAGNOSTISCHEN UNTERGRUPPEN VON 70 PATIENTEN MIT MDD

	Newcastle		ICD				ROC			
	endogen/neurotisch		endogen/nicht endogen		unipolar/bipolar		endogen/nicht endogen		psychot./ nicht psychot.	
	> 6 < 5									
	(n=70)		(n=68)		(n=47)		(n=60)		(n=64)	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Basaler Cortisol	0,00	n.s.	0,06	n.s.	0,05	n.s.	0,14	n.s.	0,05	n.s.
Postdexamethason-Cortisol	0,16	n.s.	0,25	$p<0,05$	0,07	n.s.	0,27	$p<0,05$	0,32	$p<0,01$
Non-suppressoren vs. Suppressoren (>< 5µg%)	0,15	n.s.	0,22	n.s.	0,19	n.s.	0,17	n.s.	0,07	n.s.
Non-suppressoren vs. Suppressoren (>< 4µg%)	0,20	n.s.	0,29	$p<0,05$	0,16	n.s.	0,26	$p<0,05$	0,11	n.s.
% Cortisol	0,07	n.s.	0,26	$p<0,05$	0,04	n.s.	0,29	$p<0,05$	0,34	$p<0,01$

Legende:

Für die oben aufgeführten Variablen und Covariablen wurden punkt-biserialle Korrelationsberechnungen durchgeführt.

Zwischen unipolar endogenen und bipolar endogenen Depressionen bestanden keine Unterschiede in der Cortisolsekretion. Die Cortisol-Basalwerte ließen keinen Zusammenhang mit den Diagnosen erkennen.

Schweregrad und Diagnose:

Der Schweregrad der depressiven Symptomatik wurde von den Untersuchern mit Hilfe der HAMD-Skala, der GAS, der BPRS und dem SADD beurteilt. Die Summenwerte wurden für die einzelnen diagnostischen Untergruppen ermittelt und mittels t-Test auf Unterschiedlichkeit geprüft. Hier zeigten die endogen depressiven Patienten in allen diagnostischen Kategorien eine schwerere depressive Symptomatik als die nicht endogen depressiven (siehe Tabelle 5 und 6 sowie Abbildung 2). Dabei wiesen die HAMD-Skala und die SADD-Summe die größte Unterschiedlichkeit auf und der BPRS-Summen-Score die geringste.

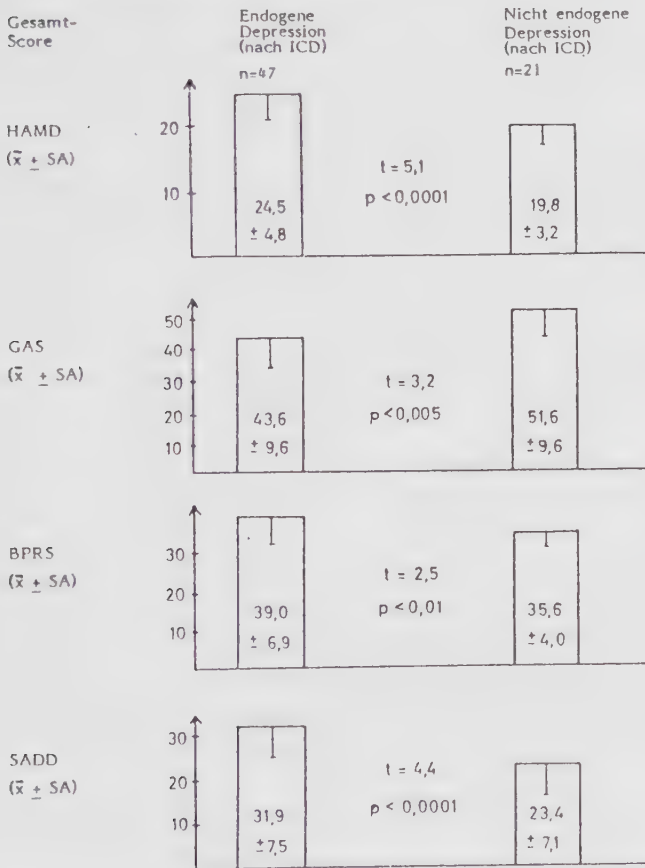
Tabelle 5: PSYCHIATRIE ÜBERSICHT AUSWAHL DER ENDOTYPEN VS. NICHT-ENDOTYPEN DEPRESSIVEN IN DEN VERSCHIEDENEN DIAGNOSTISCHEN SYSTEMEN

Gesamt - Skorung	ICD			BAC			Noncuttle			alle Patienten n=70	
	endog./nicht endog.		t/p	endog./nicht endog.		t/p	endog./nicht endog.		t/p		
	n=47	n=23		n=37	n=23		n=42	n=28			
HAMD	$\bar{x}$	24,8	19,8	t=5,1	24,9	20,3	t=3,7	25,0	20,2	t=4,9	23,1
	SA	$\pm 4,8$	$\pm 3,2$	p<0,0001	$\pm 5,0$	$\pm 4,2$	p<0,005	$\pm 5,0$	$\pm 3,2$	p<0,0001	$\pm 5,0$
GAS	$\bar{x}$	43,6	51,6	t=3,2	41,4	53,5	t=5,3	42,2	52,5	t=4,7	46,3
	SA	$\pm 9,6$	$\pm 9,6$	p<0,005	$\pm 8,4$	$\pm 8,8$	p<0,0001	$\pm 8,9$	$\pm 9,1$	p<0,0001	$\pm 10,2$
BPRS	$\bar{x}$	39,0	35,6	t=2,5	38,9	36,1	t=1,0	39,4	35,6	t=2,0	37,9
	SA	$\pm 6,9$	$\pm 4,0$	p<0,01	$\pm 7,5$	$\pm 4,4$	n.s.	$\pm 6,9$	$\pm 4,4$	p<0,01	$\pm 6,3$
SADD	$\bar{x}$	31,9	23,4	t=4,4	32,7	23,4	t=4,7	32,1	23,3	t=5,4	29,0
	SA	$\pm 7,5$	$\pm 7,1$	p<0,0001	$\pm 7,0$	$\pm 8,1$	p<0,0001	$\pm 7,4$	$\pm 6,6$	p<0,0001	$\pm 8,4$

Legende:

Die psychopathologische Ausprägung der verschiedenen diagnostischen Untergruppen wurde mit der HAMD, BPRS, SADD und GAS beurteilt. Die Gesamt-Scores dieser Skalen wurden mit dem unpaarigen t-Test verglichen. Die Gesamtzahl der Patienten in den einzelnen diagnostischen Systemen differiert aufgrund der unterschiedlichen Zahl der Subgruppenproben.

ABBILDUNG 2:
PSYCHOPATHOLOGISCHE AUSPRÄGUNG DER ENDOGENEN VS. NICHT-
 ENDOGENEN DEPRESSIONEN NACH ICD



Die verschiedenen diagnostischen Untergruppen wurden mit der HAMD, BPRS, SADD und GAS beurteilt. Die Gesamt-Scores dieser Skalen wurden mit dem ungepaarten t-Test verglichen.

TABELLE 6:

BEZIEHUNG ZWISCHEN DER PSYCHOPATHOLOGISCHEN AUSPRÄGUNG UND DEN
DIAGNOSTISCHEN UNTERGRUPPEN

Gesamt- Scores	Newcastle		ICD				RDC	
	endogen/neurot.		endogen/neurot.		unipolar/bipolar		endogen/nicht endogen	
	6	5						psychot./nicht psychot.
	(n=70)		(n=68)		(n=47)		(n=60)	(n=64)
	r	p	r	p	r	p	r	p
HAMD	0,47	p<0,001	0,47	p<0,001	0,05	n.s.	0,43	p<0,001
GAS	0,49	p<0,001	0,36	p<0,01	0,16	n.s.	0,57	p<0,001
BPRS	0,30	p<0,01	0,25	p<0,05	0,05	n.s.	0,21	n.s.
SALO	0,55	p<0,001	0,48	p<0,001	0,24	n.s.	0,53	p<0,001
							0,23	n.s.

Legende:

Die Tabelle zeigt punkt-bisierte Korrelationen zwischen den Psychopathologie-Skalen HAMD, GAS, BPRS und SALO einerseits und den diagnostischen Untergruppen endogen vs. nicht endogen nach ICD, Newcastle und RDC andererseits.

Die Beziehung vom Schweregrad der depressiven Symptomatik zu den diagnostischen Untergruppen war weitaus enger und einheitlicher als die Beziehung zwischen Postdexamethason-Cortisol und den diagnostischen Untergruppen und die zwischen Postdexamethason-Cortisol und Schweregrad der Depression (s.u.). Diese Zusammenhänge werden durch die Berechnung von partiellen Korrelationen genauer geprüft.

DST und Schweregrad:

Zwischen basaler Cortisol-Sekretion und den Psychopathologie-Skalen konnte kein Zusammenhang gefunden werden (siehe Tabelle 7). Hingegen waren einem hohen HAMD-Score und einer hohen SADD-Summe hohe Postdexamethason-Cortisolwerte zugeordnet ($r=0,31$; $p<0,01$ bzw. $r=0,30$; $p<0,01$). Der GAS-Wert und der BPRS-Summen-Score korrelierten nicht signifikant mit den Postdexamethason-Cortisol-Werten. Die durch einen willkürlich gesetzten Grenzwert von 5 bzw. 6 $\mu\text{g}\%$ definierten Suppressoren und Nonsuppressoren korrelierten schwach mit den genannten Skalen ($r=0,23$; $p<0,05$).

TABELLE 7:

QUANTITATIVE BEZIEHUNG ZWISCHEN PSYCHOPATHOLOGIE UND ENDOKRINologischen BEFUNDEN
DES DST BEI 70 PATIENTEN MIT MDQ

Gesamt- Scores	Basales Cortisol		Postdexamethason- Cortisol		Nonsuppressoren vs. Suppressoren ($><5\mu\text{g}\%$)		Nonsuppressoren vs. Suppressoren ($><6\mu\text{g}\%$)		Prozentuales Cortisol	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
HAMD	0,08	n.s.	0,31	$p<0,01$	0,21	n.s.	0,22	n.s.	0,23	$p<0,05$
GAS	0,10	n.s.	0,15	n.s.	0,11	n.s.	0,07	n.s.	0,10	n.s.
BPRS	0,11	n.s.	0,11	n.s.	0,08	n.s.	0,20	n.s.	0,01	n.s.
SADD	0,09	n.s.	0,30	$p<0,01$	0,23	$p<0,05$	0,20	n.s.	0,30	$p<0,01$

(legendes)

Für die oben aufgeführten Variablen und Covariablen wurde eine punkt-biwerale bzw. eine Pearson Korrelationen berechnung durchgeführt.

Partielle Korrelationen: DST, Diagnose, Schweregrad:

Die oben dargestellten Ergebnisse zeigen:

1. Endogene Depressionen gingen gehäuft mit abnormen DST-Ergebnissen einher (Signifikanzniveau $p < 0,05$; siehe Tabelle 4).
2. Die endogen depressiven Patienten in unserer Studie waren erheblich schwerer erkrankt als die nicht endogen depressiven Patienten (Signifikanzniveau $p < 0,001$; siehe Tabelle 6).
3. Bei schwerer depressiven Patienten (eingeschätzt nach HAMD und SADD) traten häufiger abnorme DST-Ergebnisse auf als bei leichter depressiven Patienten (Signifikanzniveau $p < 0,01$; siehe Tabelle 7).

Es stellt sich deshalb die Frage, inwieweit die unterschiedlichen endokrinologischen Befunde bei den jeweiligen diagnostischen Untergruppen tatsächlich nosologische Unterschiede kennzeichneten oder aber Ausdruck eines unterschiedlichen Schweregrads der depressiven Symptomatik waren.

Um das Zusammenwirken der drei Einflußgrößen Postdexamethason-Cortisol, Diagnose (endogen-nicht endogen nach ICD) und Schweregrad (HAMD-Skala) genauer zu ergründen, soll die partielle Korrelation angewandt werden. Dadurch kann der Zusammenhang zwischen jeweils zwei Variablen unabhängig von der dritten Variablen geprüft werden. Diese dritte Variable wird durch einen Rechenvorgang auspartialisiert.

Dabei zeigten die signifikanten Korrelationen zwischen Postdexamethason-Cortisol und Diagnose (ICD, RCD) eine deutliche Abhängigkeit vom HAMD-Score, d.h. in einer Gruppe von theoretisch gleich stark depressiven Patienten bestand keine signifikante Korrelation zwischen Postdexamethason-Cortisol und der Diagnose endogen depressiv vs. nicht endogen depressiv (siehe Tabelle 8).

TABELLE B:

PARTIELLE KORRELATION: BEZIEHUNG DER DST-BEFUNDE ZU DEN DIAGNOSTISCHEN KATEGORIEN
NACH RECHNEMÄSSIGER ELIMINATION DER UNTERSCHIEDLICHEN ERKRANKUNGS-SCHWERE

	ICD endogen / nicht endogen				RDC endogen / nicht endogen			
	Korr.		Part. Korr.: Ausschluß von HAMD-Score		Korr.		Part. Korr.: Ausschluß von HAMD-Score	
	n=68		n=68		n=70		n=60 (bzw. 70)	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Postdexamethason-Cortisol	0,25	p<0,05	0,13	n.s.	0,27	p<0,05	0,16	n.s.
Nonsuppressoren vs. Suppressoren (>> 6µg%)	0,29	p<0,05	0,22	n.s.	0,26	p<0,05	0,19	n.s.
prozentuale Cortisol-suppression	0,26	p<0,05	0,18	n.s.	0,29	p<0,05	0,22	n.s.

Legende:

Die Tabelle zeigt jeweils in der linken Spalte die punkt-bisierten Korrelationen zwischen DST-Befunden und diagnostischen Untergruppen endogen und nicht endogen Depressiver. In der rechten Spalte sind die Korrelationen zwischen den gleichen Variablen unabhängig vom HAMD-Score (partielle Korrelation) aufgeführt.

Betrachtet man umgekehrt die diagnostischen Untergruppen getrennt voneinander, so stellt man fest, daß innerhalb der Gruppe der nach ICD endogen depressiven Patienten (n=47) kein Zusammenhang zwischen Schweregrad und Cortisolbefunden bestand. Innerhalb der Gruppe der nicht endogen depressiven Patienten (n=21 nach ICD) korrelierte der Postdexamethason-Cortisolwert signifikant nur mit dem GAS-Wert ($r=0,44$; $p<0,05$), aber nicht mit der Hamilton-Depressions-Skala und den anderen Skalen. Der Grund dafür ist, daß sich signifikante Korrelationen grundsätzlich nur bei einer ausreichenden Streuung der Befunde ergeben können. Bei unseren Patienten hingegen waren die HAMD-Scores der endogen und nicht endogen depressiven Patienten ungleich verteilt (siehe Abbildung 2).

Eine weitere partielle Korrelation verdeutlicht den Zusammenhang zwischen den diagnostischen Untergruppen einerseits und dem Ausprägungsgrad der Depression andererseits bei Patienten mit theoretisch gleichen Postdexamethason-Cortisolwerten: Die Korrelation Diagnose (endogen depressiv vs. nicht endogen depressiv nach ICD) - HAMD-Score blieb auch nach rechnerischer Elimination des Postdexamethason-Cortisolwertes hochsignifikant ($r=0,43$; $p<0,001$).

Diese Rechnungen zeigen, daß man im mathematischen Sinne endogene und schwere Depressionen gewissermaßen gleichsetzen kann, wobei bei dieser Art von Depressionen ein pathologischer DST häufiger ist als bei den leichten, nicht endogenen Depressionen.

Basales und Postdexamethason-Prolaktin

Im Rahmen der Prolaktin-Fragestellung wurde auch bei 23 gesunden Probanden ein DST mit zusätzlicher Bestimmung des Prolaktinspiegels zu den gleichen Blutabnahmezeiten durchgeführt. Der mittlere Cortisolspiegel um 16.00 Uhr sank von basal $11,4 \mu\text{g} \%$ auf $2,3 \mu\text{g} \%$ nach Gabe von Dexamethason, der mittlere Prolaktinspiegel hingegen sank von $291 \mu\text{U/ml}$ um nur 13% auf $254 \mu\text{U/ml}$ (gepaarter t-Test: $t=1,06$; p , n.s.) (siehe Tabelle 14). Während der mittlere basale Prolaktinspiegel bei den weiblichen Probanden erwartungsgemäß mit $331 + 394 \mu\text{U/ml}$ deutlich höher lag als bei den männlichen Kontrollen ($239 + 136 \mu\text{U/ml}$), unterschied sich die prozentuale Abnahme der Prolaktinspiegel nach Dexamethasongabe hinsichtlich des Geschlechts kaum, nämlich 12% Abnahme bei den Frauen und 14% bei den Männern. Basales Prolaktin korrelierte bei den gesunden Probanden signifikant mit Postdexamethason-Prolaktin ($r=0,89$; $p<0,001$), ebenso basales Cortisol mit basalem Prolaktin ($r=0,63$; $p<0,01$). Hingegen bestand keine signifikante Beziehung zwischen Postdexamethason-Cortisol und Postdexamethason-Prolaktin.

Bei 66 der 70 Patienten wurde im Serum, das im Rahmen des DST gewonnen wurde, neben dem Cortisol auch Prolaktin bestimmt. Der mittlere basale Prolaktinspiegel aller Patienten stieg von $384 \mu\text{U/ml}$ um 20% auf $463 \mu\text{U/ml}$ nach Dexamethasongabe an (siehe Tabellen 9 und 13). Dieser Anstieg war jedoch nach den Ergebnissen eines gepaarten t-Testes nicht signifikant ($t=1,60$; n.s.). Frauen hatten mit $420 \mu\text{U/ml}$ einen signifikant höheren mittleren basalen Prolaktinspiegel als die Männer mit $250 \mu\text{U/ml}$ ($t=2,69$; $p < 0,01$), während die Postdexamethason-Prolaktinspiegel keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern ergaben (siehe Tabelle 9).

TABELLE 9:

PROLAKTINSPIEGEL VOR UND NACH DEXAMETHASONGABE BEI 66 PATIENTEN MIT MD

		Basales Prolaktin ($\mu\text{U/ml}$)	Postdexamethason- Prolaktin ($\mu\text{U/ml}$)	Prozentuales Prolaktin (%)
		$\bar{x} \pm SA$	$\bar{x} \pm SA$	$\bar{x} \pm SA$
Männer	(n=14)	$250,3 \pm 121,5$ $t=2,69 \quad p<0,01$	$425,7 \pm 463,5$ n.s.	$161,0 \pm 118,1$ n.s.
Frauen	(n=52)	$420,0 \pm 391,1$	$472,4 \pm 563,4$	$126,4 \pm 121,2$
alle Patienten	(n=66)	$384,0 \pm 357,6$	$462,5 \pm 540,7$	$133,7 \pm 120,5$

Legende:

Die Unterschiede der mittleren Prolaktinspiegel vor und nach Dexamethasongabe zwischen depressiven Männern und Frauen wurden mit Hilfe des ungepaarten t-Testes auf Signifikanz geprüft.

Die nach RDC als endogen depressiv diagnostizierten Patienten hatten sowohl vor als auch nach Dexamethasongabe im Vergleich zu den nicht endogen depressiven Patienten einen signifikant höheren Prolaktinspiegel (ungepaarter t-Test: $t=2,15$, $p<0,05$ bzw. $t=2,89$, $p<0,01$) (siehe Tabelle 10 und Abbildung 3). Der mittlere Prolaktinspiegel stieg bei den endogen depressiven Patienten durch Dexamethasongabe um 30% an, während er bei den nicht endogen depressiven Patienten um 4% abfiel (siehe Tabelle 14). Bei den Diagnosen nach ICD und nach Newcastle sowie bei den nach RDC psychotischen und nicht psychotischen Patienten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede im Prolaktinspiegel.

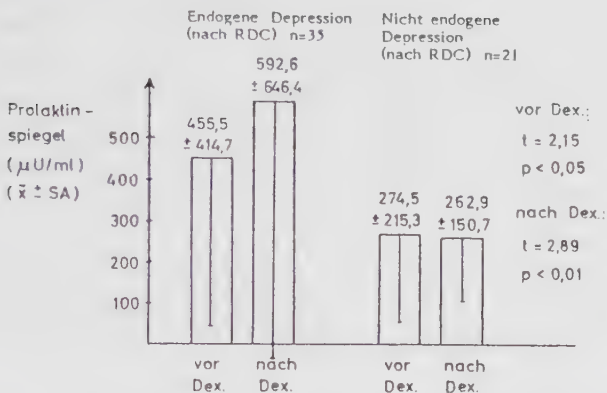
TABELLE 10: PROLAKTINSPIEGEL VOR UND NACH DEXAMETHASONGABE BEI PATIENTEN MIT MDD

Diagnostische Untergruppen	Basales Prolaktin ($\mu\text{U/ml}$) $\bar{x} \pm \text{SA}$	Postdexamethason-Prolaktin ($\mu\text{U/ml}$) $\bar{x} \pm \text{SA}$	Prozentuales Prolaktin (%) $\bar{x} \pm \text{SA}$
ICD	endogen (n=85) n.s.	510,5 $\pm$ 591,5 n.s.	141,4 $\pm$ 141,2 n.s.
	nicht endogen (n=19)	354,6 $\pm$ 319,6 n.s.	120,2 $\pm$ 55,9 n.s.
ICD	unipolar (n=33) n.s.	476,1 $\pm$ 577,5 n.s.	137,7 $\pm$ 155,4 n.s.
	bipolar (n=12)	602,1 $\pm$ 645,0 n.s.	151,8 $\pm$ 96,4 n.s.
Newcastle	endogen (n=39) n.s.	549,7 $\pm$ 623,8 n.s.	144,2 $\pm$ 150,7 n.s.
	neurotisch (n=27)	303,6 $\pm$ 280,8 n.s.	118,5 $\pm$ 51,7 n.s.
MUC	endogen (n=15) $t=2,15$ $p<0,05$	592,6 $\pm$ 646,4 $t=2,89$ $p<0,01$	154,9 $\pm$ 157,7 n.s.
	nicht endogen (n=21)	274,5 $\pm$ 215,3 n.s.	112,9 $\pm$ 51,1 n.s.
RDC	psychotisch (n=7) n.s.	867,0 $\pm$ 1057,9 n.s.	242,8 $\pm$ 303,3 n.s.
	nicht psychotisch (n=53)	394,5 $\pm$ 386,6 n.s.	120,5 $\pm$ 752,8 n.s.
alle Patienten (n=266)	384,0 $\pm$ 357,6	462,5 $\pm$ 540,7	133,7 $\pm$ 120,5

Legende:

Die Unterschiede der mittleren Prolaktinspiegel zwischen den einzelnen diagnostischen Kategorien wurde - jeweils vor und nach Dexamethasongabe - auf statistische Relevanz mit Hilfe des ungepaarten t-Tests geprüft.

ABBILDUNG 3:
PROLAKTINSPIEGEL VOR UND NACH DEXAMETHASONGABE BEI
DEN DIAGNOSTISCHEN UNTERGRUPPEN ENDOGEN UND NICHT
ENDOGEN NACH RDC



Mittelwerte und Standardabweichungen ($\bar{x}$ und SA) der Prolaktinspiegel vor und nach Dexamethasongabe bei den diagnostischen Untergruppen endogen und nicht endogen nach RDC. Vergleich der beiden Gruppen mittels ungepaartem t-Test.

TAFFEL 14:
PROZENTUALE ÄNDERUNG DES BASALEN PROLAKTINSPIEGELS NACH GABE VON
DEXAMETHASON BEI EXPRESSIVEN PATIENTEN MIT HED UND/ODER GESAMTEN
PROLAKTIN

	Prozentuale Änderung des Prolaktinspiegels
Patienten: alle (n=66)	+ 20%
endogen depressive (RDC) (n=35)	+ 30%
nicht endogen depressive (RDC) (n=21)	- 4%
Nonsuppressoren (> 6µg%) (n=31)	+ 46%
Suppressoren (< 6µg%) (n=35)	- 12%
Probanden: alle (n=23)	- 13%
Männer (n=11)	- 14%
Frauen (n=12)	- 12%

Legende:

Die Werte geben an, um wieviel Prozent der mittlere basale Prolaktinspiegel bei den einzelnen Gruppen durch die Verabreichung von Dexamethason gestiegen (+) bzw. gefallen (-) ist.

Zwischen den Postdexamethason-Prolaktinspiegeln und dem Schweregrad der depressiven Symptomatik, ausgedrückt in der SADD-Summe, dem GAS-Wert, dem HAMD-Score und dem BPRS-Summen Score bestanden eine Reihe von signifikanten Korrelationen (siehe Tabelle 11). Schwerer depressive Patienten mit einem relativ hohen HAMD-Wert hatten einen höheren basalen Prolaktinspiegel ($r=0,26$; $p < 0,05$) und einen höheren Postdexamethason-Prolaktinspiegel ($r=0,46$; $p < 0,001$). Durch Dexamethasongabe wurde der Zusammenhang von Schweregrad der Depression und Prolaktinspiegel also noch deutlicher.

TABELLE 11: BEZIEHUNG ZWISCHEN PSYCHIATRIELOGIE UND PROLAKTINWERTEN VOR UND NACH DEXAMETHASON BEI PATIENTEN MIT MD

Gesamt-Score	Basales Prolaktin		Postdexamethason Prolaktin		Prozentuales Prolaktin	
	r	p	r	p	r	p
HAMD	0,26	$p < 0,05$	0,46	$p < 0,001$	0,41	$p < 0,001$
GAS	0,25	$p < 0,05$	0,39	$p < 0,01$	0,31	$p < 0,05$
BPRS	0,22	n.s.	0,37	$p < 0,01$	0,35	$p < 0,01$
SADD	0,29	$p < 0,05$	0,41	$p < 0,001$	0,26	$p < 0,05$

Legende:

Für die oben genannten Variablen wurde eine Pearson-Korrelationsberechnung durchgeführt. Das Gesamt-n war 66.

Rechnet man eine partielle Korrelation, um ähnlich wie bei den Cortisolwerten die Beziehung zwischen dem Postdexamethason-Prolaktinspiegel und der diagnostischen Zuordnung bei einer Gruppe von gleich stark depressiven Patienten zu untersuchen, so stellt man fest, daß der Postdexamethason-Prolaktinspiegel nach rechnerischer Eliminierung der unterschiedlichen Schwere der Depression (HAMD-Score) nicht mehr signifikant mit der Diagnose endogen vs. nicht endogen (nach RDC) korrelierte ($r=0,13$; n.s.).

Die Höhe des Postdexamethason-Prolaktinspiegels korrelierte mit hoher Signifikanz positiv mit dem entsprechenden Cortisolwert, sowohl was die absoluten Werte betraf ($r=0,48$; $p<0,001$) als auch die prozentualen ($r=0,48$; $p<0,001$) (siehe Tabelle 12). Die Gruppe der Cortisol-Nonsuppressoren (Grenzwert $6 \mu\text{g}\%$) hatte mit $667,1 \mu\text{U/ml}$ einen signifikant höheren mittleren Prolaktinspiegel nach Dexamethasongabe als die Suppressoren mit $281,3 \mu\text{U/ml}$ ($t=2,91$; $p<0,005$) (siehe Tabelle 13 und Abbildung 4). Bei den Nonsuppressoren stieg der basale Prolaktinspiegel durch Dexamethasongabe um 46% während er bei den Suppressoren um 12% abfiel (siehe Tabelle 14). Die Höhe des basalen Prolaktinspiegels hingegen hing in keiner Weise mit dem Cortisolspiegel zusammen.

TABELLE 12:

KORRELATION ZWISCHEN CORTISOL - UND PROLAKTINWERTEN VOR UND NACH DEXAMETHASON
BEI DEPRESSIVEN PATIENTEN MIT MDX

	Basales Prolaktin n=66		Postdexamethason Prolaktin n=66		Prozentuales Prolaktin n=66	
	r	p	r	p	r	p
Basales Cortisol	0,01	n.s.	0,07	n.s.	-0,05	n.s.
Postdexamethason-Cortisol	0,04	n.s.	0,48	$p<0,001$	0,54	$p<0,001$
Prozentuales Cortisol	0,07	n.s.	0,43	$p<0,001$	0,48	$p<0,001$

Legende:

r = Pearson-Korrelationskoeffizient

TABELLE 15:

PROLAKTINSPiegel VOR UND NACH DEXAMETHASON IN 66 CORTISOL-POSITIVEN PATIENTEN
MIT MDD

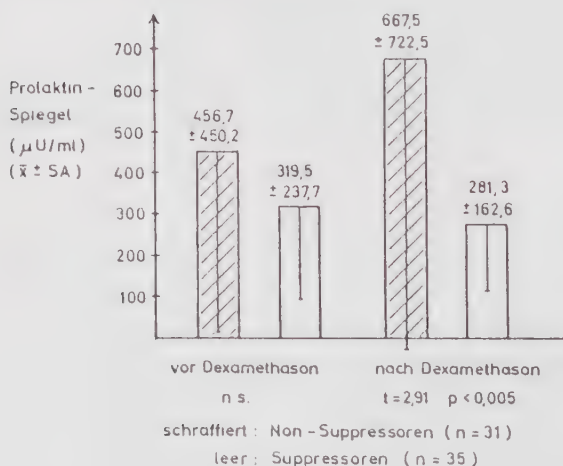
	Basales Prolaktin ($\mu\text{U/ml}$) $\bar{x} \pm SA$	Postdexamethason- Prolaktin ($\mu\text{U/ml}$) $\bar{x} \pm SA$	Prozentuales Prolaktin (%) $\bar{x} \pm SA$
Suppressoren ($< 5 \mu\text{g\%}$) (n=32)	$320,9 \pm 245,9$ n.s.	$282,3 \pm 167,1$ $t = 2,83 \quad p < 0,01$	$101,1 \pm 46,1$ $t = 2,25 \quad p < 0,05$
Non-suppressoren ($> 5 \mu\text{g\%}$) (n=34)	$435,8 \pm 435,1$	$632,0 \pm 699,0$	$164,4 \pm 156,8$
Suppressoren ($< 6 \mu\text{g\%}$) (n=35)	$319,5 \pm 237,7$ n.s.	$281,3 \pm 162,6$ $t = 2,91 \quad p < 0,005$	$103,1 \pm 45,3$ $t = 2,15 \quad p < 0,05$
Non-suppressoren ($> 6 \mu\text{g\%}$) (n=31)	$456,7 \pm 450,2$	$667,1 \pm 722,5$	$168,3 \pm 163,7$
alle Patienten (n=66)	$384,0 \pm 352,6$	$462,5 \pm 540,7$	$133,7 \pm 120,5$

Legende:

Die Unterschiede der Prolaktinwerte zwischen Cortisol-Suppressoren (< 5 bzw. $6 \mu\text{g\%}$) und Cortisol-Non-suppressoren (> 5 bzw. $6 \mu\text{g\%}$) wurden - jeweils vor und nach Dexamethasongabe - mit Hilfe des ungepaarten t-Tests auf Signifikanz geprüft.

ABBILDUNG 4:

PROLAKTINSPiegel VOR UND NACH DEXAMETHASON
BEI 66 PATIENTEN MIT MDD



Mittelwerte und Standardabweichungen der Prolaktinspiegel vor und nach Dexamethasongabe bei Cortisol-Non-Suppressoren ($> 6 \mu\text{g\%}$, schraffierte Fläche) und Cortisol-Suppressoren ($< 6 \mu\text{g\%}$, leere Fläche). Vergleich beider Gruppen mittels ungepaarter t-Test.

Der Einfluß von Neuroleptika auf den Prolaktinspiegel beim DST war sehr differenziert. Während Patienten, die in unserer Studie Neuroleptika erhielten, keine signifikant höheren basalen Prolaktinspiegel aufwiesen, war der Prolaktinspiegel nach Gabe von Dexamethason bei den mit Neuroleptika behandelten Patienten signifikant erhöht ($r=0,45$; $p<0,001$).

5 Patienten, bei denen im Rahmen des DST auch die Prolaktinspiegel bestimmt wurden, unterzogen sich einem Schlaf-EEG, anhand dessen die REM-Latenz bestimmt wurde. Lange REM-Latenzen korrelierten signifikant mit hohen Postdexamethason-Prolaktinwerten ($r=0,96$; $p<0,01$). Die geringe Fallzahl erschwert die Interpretation dieses Ergebnisses.

Zwischen den Prolaktinspiegeln einerseits und Alter, sowie den Ergebnissen des Clonidin- und des TRH-Testes andererseits bestand kein statistisch signifikanter Zusammenhang.

DST, Alter und Geschlecht:

Das Durchschnittsalter der an der Studie beteiligten Patienten lag bei 48 Jahren. Unter den 70 Patienten waren 54 Frauen (77%) und 16 Männer (23%). Die Frauen waren mit einem durchschnittlichen Alter von 49 Jahren älter als die Männer (43 Jahre).

Während nur eine leichte Tendenz zu einer niedrigen basalen Cortisolsekretion im Alter bestand, lagen im Alter die Postdexamethason-Cortisolwerte signifikant höher ($r=0,27$; $p<0,05$ bei absoluten und $r=0,31$; $p<0,01$ bei prozentualen Postdexamethason-Cortisolwerten). Außer einem signifikant geringeren BPRS-Score für Aktiviertheit fanden sich keine signifikanten Hinweise dafür, daß ältere Patienten schwerer depressiv waren. Auch die partielle Korrelation zeigte, daß das Alter bedeutend mehr mit den Postdexamethason-Cortisolwerten als mit dem Schweregrad zusammenhing,

d.h. ältere Patienten waren fast genauso schwer depressiv wie die jüngeren, doch sie waren häufiger Nonsuppressoren. Hinzu kommt die Tatsache, daß endogen depressive Patienten im Durchschnitt älter waren als nicht endogen depressive ($t=4,05$; $p<0,0001$) und daß unter den endogen depressiven Patienten mehr Frauen als Männer waren ($\chi^2=4,54$; $p<0,05$). Diese Vielzahl von Variablen erlaubte es nicht, auf rechnerischem Wege die Ursache für Nonsuppression bei den einzelnen Variablen herauszufinden. Die höchsten Korrelationskoeffizienten wurden jedoch zwischen Diagnose, Schweregrad und Alter gefunden.

DST und Medikamente:

Antidepressiva: Patienten, die mit Antidepressiva behandelt wurden, unterschieden sich weder im basalen noch im Postdexamethason-Cortisolspiegel von den Patienten, denen keine Antidepressiva verabreicht wurden. Antidepressiva schienen also keinen Einfluß auf die Cortisol-Sekretion zu haben. Bei der Untersuchung des Zusammenhangs mit den Beurteilungsskalen konnte eine signifikante Korrelation nur bei der Gegenüberstellung Antidepressiva vs. BPRS- Subskala 1 (Angst/Depression) festgestellt werden ($r=0,26$; $p<0,05$), während mit dem GAS-Wert und den anderen BPRS-Scores keine Korrelation bestand.

Tranquilizer: Von allen Medikamentengruppen standen nur die Tranquilizer in einem signifikanten Zusammenhang mit den Postdexamethason-Cortisolwerten ($r=0,29$; $p<0,05$). Ein hoher Postdexamethason-Cortisolwert korrelierte positiv mit einer hohen Tranquilizer-Dosis. Dies ist jedoch noch kein Beweis dafür, daß Tranquilizer die Cortisolsekretion stimulierten und dadurch zum erhöhten Cortisolwert nach Dexamethasongabe geführt hatten. Es bestand nämlich auch ein leichter, jedoch nicht signifikanter Zusammenhang zwischen Tranquilizern und dem HAMD-Wert, aber keiner zwischen Tranquilizern und dem GAS-Wert und den BPRS-Scores. Dieser Hinweis zusammen mit der Tatsache, daß eine partielle Korrelation mit

den Variablen Tranquilizerdosis, Postdexamethason-Cortisolwert und HAMD-Wert keinen weiteren Aufschluß gab und daß die Tranquilizerdosis nicht mit dem basalen Cortisolwert korrelierte, lassen eher vermuten, daß die schwerer erkrankten Patienten (die einen höheren Postdexamethason-Cortisolwert haben, wie oben gezeigt wurde) mit Tranquilizern behandelt wurden.

Neuroleptika: Die Neuroleptikadosis korrelierte neben den Antidepressiva als einzige Medikamentengruppe mit z.T. hoher Signifikanz mit den Psychopathologie-Skalen. Eine hohe Dosis korrelierte mit einem hohen HAMD-Wert ($r=0,35$; $p<0,01$), einem niedrigen GAS-Wert ($r=0,34$; $p<0,01$) und einem hohen BPRS-Summen-Score ($r=0,40$; $p<0,001$) (siehe Tabelle 15). Mit den Cortisolwerten beim DST ergaben sich keine signifikanten Korrelationen. Der sowieso schon kleine Korrelationskoeffizient zwischen Cortisol-suppressionswert und Neuroleptikadosis ($r=0,17$; n.s.) wurde bei der partiellen Korrelation, also unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung (HAMD) noch kleiner ($r=0,07$; n.s.), was darauf hinweist, daß Neuroleptika die Cortisolsekretion nicht beeinflussten. Der enge Zusammenhang zwischen Neuroleptika mit dem Schweregrad der Erkrankung schien darin begründet, daß schwerer kranke Patienten mit höheren Dosen von Neuroleptika behandelt wurden.

TABELLE 15:

BEZIEHUNG DER NEUROLEPTIKADOSIS ZUR PSYCHOPATHOLOGISCHEN AUSPRÄGUNG
BEI 68 DEPRESSIVEN PATIENTEN MIT MOD

Gesamt- Scoren	Neuroleptika- dosis	
	r	p
HAMD	0,36	$p<0,01$
GAS	- 0,34	$p<0,01$
BPRS	0,40	$p<0,01$

Legende:

Es wurden bei 68 Patienten Pearson-Korrelationen zwischen der Neuroleptikadosierung (Stufen 0,1,2 und 3) und den Psychopathologieskalen HAMD, GAS und BPRS gerechnet.

Hypnotika: Die einzige Medikamentengruppe, die mit dem Cortisol-Basal-Wert korrelierte, ist die der Hypnotika, und zwar waren hohen Hypnotikadosen auch hohe basale Cortisolwerte zugeordnet ($r=0,25$; $p<0,005$). Eine Beziehung zu den Postdexamethason-Cortisolwerten bestand nicht.

Es zeigte sich jedoch keine Beziehung zwischen der Dosierungshöhe von Lithium, Hormonen und anderen psychotropen und nicht psychotropen Medikamenten einerseits und den Cortisolspiegeln andererseits.

DST bei gesunden Probanden mit und ohne Schlafentzug:

Bei 9 Probanden wurden jeweils 2 DST's durchgeführt, wobei bei einem der Tests die Probanden in der Nacht nach Dexamethasongabe (23 Uhr) bis zur Blutabnahme am nächsten Morgen um 8 Uhr nicht schlafen durften. Während der mittlere basale Cortisol-Wert um 16.00 Uhr vor Schlafentzug (SE) nur leicht höher lag, war der mittlere Cortisolwert nach Dexamethason um 8.00 Uhr nach SE deutlich weniger supprimiert ($4,57 \mu\text{g}\%$) im Vergleich zu den Kontrollwerten ($1,55 \mu\text{g}\%$) (siehe Tabelle 16). Keine der Versuchspersonen zeigte beim Kontroll-DST um 8.00 Uhr Nonsuppression, jedoch nach SE waren 2 von ihnen zu Nonsuppressoren geworden ($>5 \mu\text{g}\%$). Ihre Cortisolwerte nach Dexamethasongabe lagen nach SE mit $14,53 \mu\text{g}\%$ (Prob.Nr.1) bzw. $14,9 \mu\text{g}\%$ (Prob.Nr.7) deutlich über den Werten beim Kontroll-DST mit 2,2 bzw. $0,8 \mu\text{g}\%$. Die 8 Uhr-Cortisolwerte der übrigen Probanden hingegen wurden durch den SE nicht beeinflusst. Der mittlere basale Cortisol-Wert wurde beim Kontroll-DST durch Dexamethason auf 12,35% um 8.00 Uhr supprimiert, während bei Patienten nach SE der Cortisolwert nur auf 31,09% sank (siehe Tabelle 16). Wenn man sowohl den 8.00 Uhr- als auch den 16.00 Uhr-Wert nach Dexamethasongabe betrachtet, so stieg die Zahl der nach SE nicht unterdrückten Cortisolwerte ($>5 \mu\text{g}\%$) von 2 auf 5.

TABELLE 16:

DSF-ERGEBNISSE BEI GESUNDEN PROBANDEN MIT UND OHNE SCHLAFENTZUG (SE)

Probanden- Nr.	Basales Cortisol ($\mu\text{g}\%$)		Postdexamethason-Cortisol ($\mu\text{g}\%$)			
	16.00		8.00		16.00	
	Kontrolle	vor SE	Kontrolle	nach SE	Kontrolle	nach SE
1 m	10,1	11,31	2,2	<u>14,53</u>	4,7	<u>5,99</u>
2 m	11,67	5,66	1,32	0,06	1,06	<u>6,11</u>
3 m	8,58	11,6	0,89	1,4	0,85	1,0
4 m	5,4	17,1	1,1	1,5	0,9	1,3
5 w	16,37	13,2	1,54	1,8	1,40	1,2
6 m	5,2	15,1	1,3	1,3	<u>6,09</u>	1,1
7 w	8,0	14,4	0,8	<u>14,9</u>	<u>7,3</u>	<u>6,0</u>
8 w	37,6	35,92	4,1	4,4	2,5	3,0
9 m	9,2	8,0	0,7	0,41	0,8	0,30
Mittelwert $\bar{x}$	12,55	14,70	1,55	4,57	2,05	2,09
SA	$\pm 9,97$	$\pm 8,71$	$\pm 1,06$	$\pm 5,06$	$\pm 2,32$	$\pm 2,46$
mittleres prozentuales Cortisol	-	-	12,35%	31,03%	22,71%	19,66%

Legende:

Die Tabelle zeigt die basalen und Postdexamethason-Cortisolspiegel von 9 gesunden Probanden, wobei der DSF einmal unter normalen Bedingungen (Kontrolle) und einmal unter Schlafentzug(SE) durchgeführt wurde. Die mittleren Postdexamethason-Cortisolwerte wurden auch als prozentuales Anteil von den entsprechenden mittleren basalen Cortisolwerten ausgedrückt (mittleres prozentuales Cortisol). Postdexamethason-Werte über $5\mu\text{g}\%$ sind unterstrichen.

TABELLE 17: DSF-ERGEBNISSE BEI 46 GESUNDEN PROBANDEN

	Basales Cortisol	Postdexamethason-Cortisol	
	n=46	n=43	n=46
	16.00	8.00	16.00
Mittelwert $\pm$ SA ($\mu\text{g}\%$)	11,39 $\pm$ 5,75	2,26 $\pm$ 3,66	2,15 $\pm$ 1,92
Zahl der > $5\mu\text{g}\%$	-	2 (5%)	4 (9%)
Normsuppressionen > $6\mu\text{g}\%$	-	2 (5%)	3 (7%)

Legende:

Die Tabelle zeigt die mittleren basalen und Postdexamethason-Cortisolwerte und die Anzahl der Normsuppressionen (> 5 bzw. $6\mu\text{g}\%$) bei einer Gruppe von 46 gesunden Probanden

SE schien die 8-Uhr-Werte nach Dexamethason mehr zu beeinflussen als die 16.00 Uhr-Werte. Die Zahl der Nonsuppressoren um 16.00 Uhr hing stark von der Definition der Nonsuppressoren ab: Bei einem Grenzwert von 5 $\mu\text{g}\%$ zählte man 3 Nonsuppressoren; bei einem von 6 $\mu\text{g}\%$ waren es 2 und bei einem Grenzwert von 7 $\mu\text{g}\%$ war kein Nonsuppressor mehr unter den Probanden.

Die unerwartet hohe Zahl (2 von 9 = 22%, Tabelle 16) von Nonsuppressoren beim Kontroll-IDST im Rahmen der Gruppe mit SE war Anlaß dazu, eine größere Gruppe gesunder Probanden zu untersuchen, um die für unsere Versuchsgruppe, unser Testverfahren und unsere Studie geltenden Kriterien der Suppression und Nonsuppression festzulegen. Diese Gruppe von Probanden (n=46) unterschied sich in Bezug auf die mittleren basalen Cortisolwerte und die mittleren Cortisolwerte um 16.00 Uhr nach Dexamethasongabe nicht signifikant von der Gruppe mit SE. Um 8 Uhr jedoch war der mittlere Postdexamethason-Wert wieder niedriger (2,26 $\mu\text{g}\%$) als der entsprechende Wert nach SE (4,57 $\mu\text{g}\%$) (siehe Tabellen 16 und 17). In der Gruppe mit SE lag das mittlere Alter etwas niedriger (26,7 Jahre $\pm$ 2,5 Jahre) als das der Vergleichsgruppe (34,2 $\pm$ 13,3 Jahre) und der Anteil des männlichen Geschlechts war größer. Jedoch bestand innerhalb beider Gruppen keine signifikante Korrelation zwischen Alter ($r=0,26$) und Geschlecht ($r=0,21$) einerseits und basalen Cortisol-Werten andererseits.

2. REM-Latenz:

Bei 6 Patienten, die mindestens 1 Woche medikamentenfrei waren, wurde während der Nacht ein Schlaf-EEG abgeleitet. Anhand dieser Ableitungen wurde die REM-Latenz bestimmt; das ist die Zeitspanne, die vom ersten Schlafstadium II an bis zum Auftreten der ersten REM-Phase verstreicht. Für einen Patienten, der während der ganzen Nacht keine REM-Phase hatte, wurde der Mittelwert der anderen 5 Patienten den Berechnungen

zugrunde gelegt (siehe Tabelle 18). Vier der Patienten waren nach ICD unipolar endogen depressiv (296.1), zwei hatten eine neurotische Depression (300.4). Die beiden neurotisch depressiven Patienten hatten eine nahezu normale REM-Latenz (81 bzw. 86 Min.), wenn man die für gesunde Personen geltende REM-Latenz von 90 Minuten zum Vergleich heranzieht. Bei den 4 endogen depressiven Patienten lagen die REM-Latenzen sowohl oberhalb wie unterhalb des Normalbereiches.

Tabelle 18: MAJOR DEPRESSIVE DISORDER, REM-LATENZ UND ENDOKRINOLOGISCHE VARIABLEN

Pat.-Nr.	ICD-Diagnose	REM-Latenz (min)	Basales Cortisol ($\mu\text{g}\%$)	Postdex. Cortisol ($\mu\text{g}\%$)	Prozentuales Cortisol	HAND-Score	WAS-Wert
1	296,1	55	20,00	10,94	52,6%	27	50
2	296,1	104	12,07	27,07	290,9%	36	20
3	300,4	86	10,19	5,35	27,4%	17	45
4	296,1	keine REM Phase	13,63	23,00	169,3%	17	60
5	296,1	50	22,36	2,53	11,3%	24	45
6	300,4	81	20,21	3,34	16,5%	15	45

Legende:

Ergebnisse der elektrophysiologischen und endokrinologischen Untersuchung von 6 Patienten mit MDD.

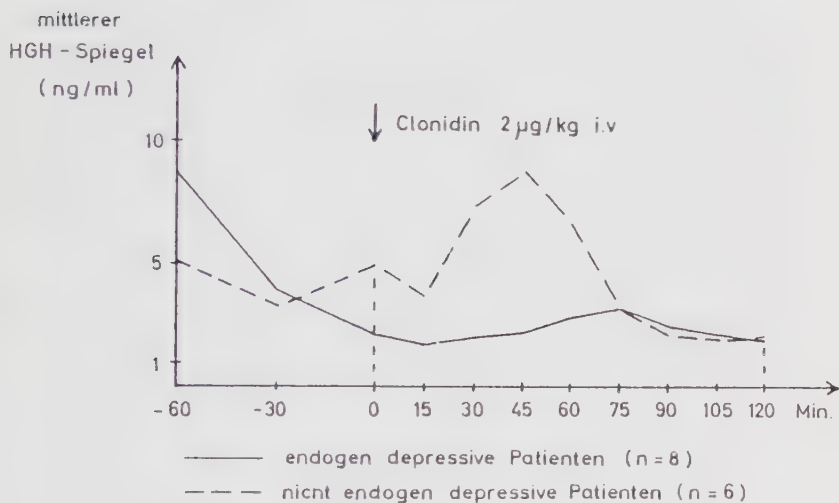
Patient Nr.1 und Nr.5 hatten eine etwas verkürzte REM-Latenz, zeigten jedoch beim DST und im HAMD-Wert keine besonders auffallenden Ergebnisse. Die Patienten mit der längsten REM-Latenz (Nr. 2 und 4) waren beide endogen depressiv und hatten gleichzeitig die höchsten Postdexamethason-Cortisolwerte, umgekehrt hatten die gleichen zwei Patienten die niedrigsten basalen Cortisolwerte. Die Korrelationskoeffizienten zeigten einen Zusammenhang zwischen verkürzter REM-Latenz mit hohen basalen Cortisol-Werten ($r=0,85$; $p < 0,05$) und hohen prozentualen Postdexamethason-Cortisolwerten ($r=0,83$; $p < 0,05$). Diese Beziehungen wären deutlicher geworden, wenn der Patient Nr.4 mit der theoretisch unendlich langen REM-Latenz in die Berechnungen entsprechend eingegangen wäre. Ein Zusammenhang zwischen REM-Latenz und dem Schweregrad der Depression sowie der diagnostischen Zuordnung besteht nicht. Ebenso wenig kann eine lineare Beziehung zur TRH-stimulierten TSH-Ausschüttung und zur Clonidin-stimulierten HGH- und Cortisol-Antwort festgestellt werden.

3. Clonidin-Test:

Bei 14 Patienten (8 Frauen und 6 Männer), wurde der Clonidintest durchgeführt und im Plasma HGH- und Cortisolspiegel bestimmt, (Blutabnahmezeiten s.o.). Als Maß für die Hormonausschüttung wurde jeweils die Fläche unter der Kurve des Hormonspiegels vom Zeitpunkt 0 bis 120 min. herangezogen.

Da sich die Frauen in der Postmenopause ($n=4$) sowohl im HGH- als auch im Cortisolspiegel nicht von den Frauen in der Prämenopause ($n=4$) unterschieden ($t=0,92$ bzw. $t=0,75$; n.s.), wurden die postmenopausalen Frauen in die Berechnungen der unterschiedlichen Hormonantworten bei den endogen und nicht endogen depressiven Patienten miteinbezogen. Der Unterschied in der HGH- und Cortisolsekretion nach Gabe von Clonidin war bei den diagnostischen Untergruppen nicht signifikant ($t=0,97$ bzw. $t=0,67$; n.s.) (siehe Abbildung 5 und 6).

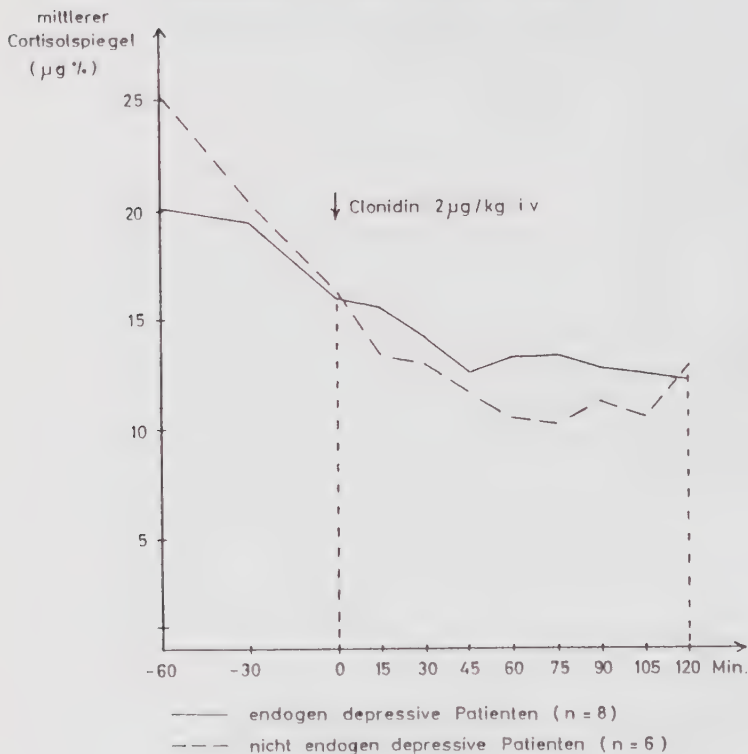
ABBILDUNG 5:
VERLAUF DES HGH-SPIEGELS IM PLASMA NACH
CLONIDIN-INJEKTION BEI PATIENTEN MIT MDD



Zeitlicher Verlauf der mittleren HGH-Spiegel nach intravenöser Clonidin-injektion (2 µg/kg) bei endogen und nicht endogen depressiven Patienten (nach ICD). Die Standardabweichungen bewegten sich zwischen 0,67 und 13,05 µg/ml (endogene Depressionen) bzw. zwischen 0,73 und 11,22 µg/ml (nicht endogene Depressionen) und wurden wegen der Übersichtlichkeit nicht in die Abbildung aufgenommen.

ABILDUNG 6:

VERLAUF DES PLASMA-CORTISOL-SPIEGELS NACH
CLONIDIN-INJEKTION BEI PATIENTEN MIT MDD



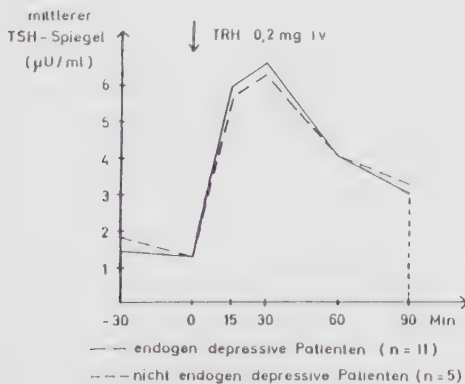
Zeitlicher Verlauf der mittleren Cortisol-Spiegel nach intravenöser Clonidin-injektion ($2\mu\text{g/kg}$) bei endogen und nicht endogen depressiven Patienten (nach ICD). Die Standardabweichungen bewegten sich zwischen $5,33$ und $10,66 \mu\text{g } \%$ (endogene Depressionen) bzw. zwischen $0,44$ und $9,59 \mu\text{g } \%$ (nicht endogene Depressionen) und wurden wegen der Übersichtlichkeit nicht in die Abbildung aufgenommen.

Ebenso bestanden keine signifikanten Beziehungen zwischen dem Ausmaß der Hormonantworten auf Clonidin und den Psychopathologieskalen.

4. TRH-Test:

Der TRH-Test wurde bei insgesamt 16 Patienten (7 Frauen und 9 Männer) durchgeführt. Bei 2 Patienten (je eine endogen und eine nicht endogen depressive Frau) lag der TSH-Spiegel unter der Nachweisgrenze ($< 0,6 \mu\text{U/ml}$). Von den 16 Patienten wurden nach ICD 11 als endogen depressiv, 5 als nicht endogen depressiv diagnostiziert. Bei 7 von 16 depressiven Patienten (44 %) stieg der TSH-Spiegel nicht über $5 \mu\text{U/ml}$ ("blunted response") an (5 endogen depressive Patienten, 2 nicht endogen depressive Patienten). Der Anteil von "blunted response" bei den diagnostischen Untergruppen endogen (5 von 11) und nicht endogen (2 von 5) war nicht signifikant unterschiedlich ($\chi^2 = 0,04$; n.s.). Auch die mittleren TSH-Gipfel dieser beiden Gruppen unterschieden sich nicht ($t=0,18$; n.s.). Auch wenn man als Maß für die Hormonsekretion die unter der TSH-Kurve zwischen den Zeitpunkten 0 und 90 liegende Fläche heranzieht, ergab sich kein Unterschied in der TRH-stimulierten TSH-Ausschüttung zwischen den endogen und nicht endogen depressiven Patienten ($t=0,15$; n.s.) (siehe Abbildung 7).

ABBILDUNG 7:
VERLAUF DES TSH-SPIEGELS IM PLASMA NACH TRH-INJEKTION
BEI PATIENTEN MIT MDD



Zeitlicher Verlauf der mittleren TSH-Spiegel nach intravenöser Injektion von 0,2 mg TRH bei endogen und nicht endogen depressiven Patienten (nach ICD). Die Standardabweichungen lagen zwischen 0,53 und 0,54 $\mu\text{U/ml}$ (endogene Depressionen) bzw. zwischen 0,19 und 2,30 $\mu\text{U/ml}$ (nicht endogene Depressionen) und wurden wegen der Übersichtlichkeit nicht in Abbildung aufgenommen.

Innerhalb der Gruppe der endogen depressiven Patienten hatten 10 eine unipolare und einer eine bipolare Depression. Dieser manisch-depressive Patient zeigte sowohl im TSH-Gipfel nach 30 min. ($1,0 \mu\text{U/ml}$) als auch in der Fläche unter der Kurve ($8,4 \text{ cm}^2$) eine im Vergleich zur Gruppe der unipolar depressiven Patienten ($6,5 \pm 4,2 \mu\text{U/ml}$ bzw. $42,8 \pm 23,4 \text{ cm}^2$) wesentlich geringere TSH-Ausschüttung nach TRH-Gabe. Statistisch signifikante Beziehungen zwischen TRH-Test-Ergebnissen einerseits und den DST-Befunden sowie dem Ausprägungsgrad der depressiven Symptomatik andererseits bestanden nicht.

DISKUSSION

1. DST bei Patienten

Um die Bedeutung des DST bei der Identifizierung von diagnostischen Untergruppen zu untersuchen, wurde bereits eine Reihe von Studien durchgeführt. Bei den von Carroll et al. (1980) untersuchten Patienten supprimierten 40% der als endogen depressiv diagnostizierten Patienten nicht genügend, während nur 2% der nicht endogen depressiven Patienten einen abnormen DST aufwiesen. Nuller et al. (1980) hielten den DST für geeignet, um zwischen rein reaktiver Depression und reaktiv ausgelöster endogener Depression zu unterscheiden. Nach den Untersuchungen von Brown und Shuey (1980) und von Brown und Qualis (1982) ist der DST ein taugliches Hilfsmittel zur Unterscheidung primärer von sekundären Depressionen. Mendlewicz et al. (1982) fanden nach intramuskulärer Injektion von Dexamethason bei 81% der psychotisch depressiven Patienten einen nicht supprimierten Cortisolwert, während unter den nicht psychotischen Patienten nur 38% Nonsuppressoren waren.

Im Gegensatz hierzu gibt es eine Reihe von Untersuchern, die diese Ergebnisse nicht bestätigen konnten. Stokes et al. (1976) und Berger et al. (1982) konnten mit dem DST endogene Depressionen von neurotischen nicht unterscheiden. Shulman et al. (1977) führten den DST bei endogen depressiven und bei anderen psychiatrischen Patienten durch. Es war ihnen nicht möglich, durch die Cortisolwerte Depressionen von anderen psychiatrischen Erkrankungen zu unterscheiden, noch endogen und nicht endogen depressive Patienten zu trennen.

Klein et al. (1984) fanden bei 22% der endogen depressiven Patienten und bei 18% der nicht endogen depressiven einen supprimierten Cortisolwert. Sie bemerkten jedoch, daß die endogen depressiven Patienten signifikant schwerer erkrankt waren. Anhand des HAMD-Scores und des GAS-Wertes ließen sich die endogen depressiven von den neurotisch depressiven Patien-

ten nach ICD-Diagnose und der Diagnose nach Newcastle trennen. Rush et al. (1982) konnten zwar mit Hilfe des DST endogene Depressionen von anderen unterscheiden, doch gleichzeitig unterschieden sich diese beiden Gruppen auch deutlich im HAMD-Score. Carroll et al. (1981) verglichen DST-Ergebnisse bei endogen und nicht endogen depressiven Patienten. Dabei stellten sie einen signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) im Schweregrad dieser beiden Gruppen fest, betrachteten ihn jedoch als "klinisch nicht bedeutsam". Die höhere Zahl von Nonsuppressoren bei den endogen depressiven Patienten schrieben sie der diagnostischen Zuordnung und nicht dem ausgeprägteren Schweregrad der Erkrankung zu. Nach den Untersuchungen von Papacostas et al. (1980) hatten 70% der Patienten mit unipolarer Depression einen abnormen DST, während alle Patienten mit sekundärer Depression genügend supprimierten. Die erstgenannte Gruppe von Patienten war nach dem HAMD-Score und dem CGI schwerer depressiv.

Auch in unserer Studie konnte eine signifikante Korrelation zwischen den Postdexamethason-Cortisolwerten und der ICD-Diagnose endogen vs. nicht endogen depressiv festgestellt werden. Bei den endogen depressiven Patienten (nach ICD und RDC) waren signifikant mehr Nonsuppressoren (Grenzwert 6 $\mu\text{g}\%$) als bei den nicht endogen Depressiven.

Diese Ergebnisse stimmen zum Teil mit denen von oben genannten Autoren überein, sie bedürfen jedoch der genaueren Erklärung. Wie auch bei anderen Untersuchungen waren bei unserer Studie die endogen depressiven Patienten sehr deutlich schwerer erkrankt als die neurotisch depressiven, sowohl was die depressive Symptomatik betrifft (HAMD-Score und SADD-Summe), als auch was die gesamte Psychopathologie betrifft (GAS-Wert, BPRS-Summen-Score). Auch andere Autoren (Brown und Shuey, 1980; Mendlewicz et al., 1982; Rudorfer et al., 1982), die zu diesem Ergebnis kamen, vermuteten, daß der DST nicht nur etwas mit der Diagnose, sondern auch mit dem Schweregrad von Depressionen zu tun hat. Auch wir konnten auf rechnerischem Wege eine Beziehung der DST-Ergebnisse mit dem Schweregrad der Depressionen feststellen. Die Korrelation Postdexamethason-Cortisolwert mit der HAMD-Skala war mit $r=0,31$ und $p < 0,01$ enger als die Beziehung der Cortisolwerte zur Diagnose ($r=0,25$; $p < 0,05$). Da man allein

aufgrund der Beziehungen zwischen jeweils zwei dieser drei Variablen DST, Schweregrad und Diagnose nicht herausfinden kann, ob ein abnormer DST eher mit der Diagnose oder mit dem Schweregrad der Depression zusammenhängt, bedienen wir uns der partiellen Korrelation, die es erlaubt, durch rechnerische Elimination des Einflusses einer Variablen die Beziehung zwischen zwei anderen Variablen unabhängig von dieser dritten Variablen darzustellen. Dabei stellte sich heraus, daß in einer Gruppe von gleich schwer depressiven Patienten kein Zusammenhang zwischen diagnostischen Untergruppen und Postdexamethason-Cortisolwerten besteht. Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Mendlewicz et al. (1982) und Rudorfer et al. (1982), die herausgefunden haben, daß eher quantitative Variablen als qualitative Variablen (z.B. endogen vs. neurotisch depressiv) für einen abnormen DST verantwortlich sind.

Korreliert man nun bei unseren Patienten umgekehrt innerhalb einer diagnostischen Untergruppe die Postdexamethason-Cortisolwerte mit dem Ausprägungsgrad der depressiven Symptomatik, so ergibt sich (außer der Korrelation GAS-Wert zu DST-Befund bei nicht endogenen Depressionen) keine signifikante Beziehung. Auch Berger et al. (1982, 1983) fanden bei etwa gleich schwer neurotisch und endogen Depressiven weder eine Beziehung zwischen dem Ausmaß der Selbst- und Fremdbeurteilung des Schweregrads und den Postdexamethason-Cortisolwerten noch eine unterschiedliche Zahl nicht supprimierter endogen oder neurotisch depressiver Patienten. Sie führten dies auf eine nicht genügend breite Streuung der unterschiedlichen Depressions-Schweregrade innerhalb der einzelnen diagnostischen Untergruppen zurück. Bei unseren Patienten gab es bei deutlich unterschiedlichen mittleren HAM-D-Scores ($t=5,1$; $p<0,0001$) nur geringe Überschneidungen zwischen endogen und nicht endogen depressiven Patienten, weil die Streuung der HAM-D-Scores innerhalb der einzelnen diagnostischen Kategorien gering war. Hinzu kommt, daß beim Rechnen einer weiteren partiellen Korrelation die hoch signifikante Beziehung zwischen Diagnose (nach ICD) und Ausprägungsgrad der depressiven Symptomatik ($p<0,001$) auch unabhängig von Postdexamethason-Cortisolwert weiterhin signifikant blieb.

Diese Ergebnisse zeigen, daß der Schweregrad der Depression diagnostisch im Sinne einer Unterscheidung endogen vs. nicht endogen aussagekräftiger ist als der Postdexamethason-Cortisolwert.

2. Basales und Postdexamethason-Prolaktin

Meltzer et al. (1982) befaßten sich mit dem Einfluß von Dexamethason auf den Cortisol- und Prolaktinspiegel bei psychiatrischen Patienten. Bei einer gesunden Kontrollgruppe ließ sich sowohl Cortisol als auch Prolaktin durch Dexamethason supprimieren. Innerhalb der Gruppe von depressiven Patienten hatten die Cortisol-Nonsuppressoren im Vergleich zu den Suppressoren einen höheren mittleren Prolaktinspiegel nach Dexamethasongabe. Aufgrund dieser Ergebnisse vermuten die Autoren, daß ein pathologischer DST eher auf eine Störung in der Hypophyse als auf eine Störung im limbischen System zurückzuführen ist.

Bei unserer gesunden Kontrollgruppe fiel während des DST der mittlere Prolaktinspiegel um 13%, bei den nicht endogen depressiven Patienten fiel er um 4%, bei den endogen depressiven Patienten hingegen stieg er um 30%. Wie bei der Untersuchung von Meltzer et al. (1982) hatten in unserer Studie die Cortisol-Nonsuppressoren einen signifikant höheren Prolaktinspiegel nach Dexamethason (relativer Anstieg um 46%) als die Suppressoren (relativer Abfall um 12%) ($t=2,91$; $p<0,005$).

Ferner korrelierten Postdexamethason-Cortisol ($r=0,31$; $p<0,01$), basaler Prolaktinspiegel ($r=0,26$; $p=0,05$) und Postdexamethason-Prolaktin ($r=0,46$; $p<0,001$) mit der HAMD-Skala, die den Schweregrad von Depressionen einschätzt. Im Gegensatz zum Prolaktin-Basal-Spiegel, der ähnlich wie die Cortisolwerte beim DST (Klein 1984) von einer Reihe unspezifischer Faktoren ("Stresshormone") beeinflusst wird, scheint der Postdexamethason-Prolaktinspiegel spezifischer mit der Ausprägung der depressiven Symptomatik in Verbindung zu stehen. Rossier et al. (1980) stellten fest, daß bei Ratten der durch Elektrostimulation hervorgerufene Anstieg des Prolaktin-

spiegels durch Vorbehandlung mit Dexamethason verhindert wird. Copinschi et al. (1975) berichten über eine signifikante Verminderung der durch Hypoglykämie induzierten Prolaktinausschüttung durch Gabe von 1 mg Dexamethason am Vortag. Bei Patienten mit verschiedenen Arten von Demenz von denen die Hälfte einen abnormen DST aufwies, fanden Balldin et al. (1983) normale Prolaktinspiegel im Serum. Klein und Mitarbeiter untersuchten 28 Alkoholiker, bei denen der Prolaktinspiegel nach Dexamethasongabe um 24% bei Aufnahme in die Klinik und um 8% bei Entlassung sank (nicht veröffentlicht).

Während dieser Streß-induzierte Anstieg von Prolaktin durch Dexamethason verhindert oder nicht beeinflußt wird, scheint die stimulierende Wirkung des Dexamethason auf den basalen Prolaktinspiegel spezifischer für Depressionen zu sein. Die ungenügende Suppression des Cortisolspiegels durch Dexamethason hingegen tritt auch oft bei anderen Einflüssen wie Metabolismus von Dexamethason (Berger und Klein, 1984), die Umstände der Aufnahme in eine Psychiatrische Klinik (v. Zerssen et al. 1983), Schlafentzug (siehe oben), Alkoholentzug (Müller et al. 1983) und Gewichtsverlust (Berger et al. 1982) auf. Da Dexamethason den Prolaktinspiegel bei endogen depressiven Patienten erhöht und bei nicht-endogen depressiven nicht verändert oder erniedrigt, sollte die Dexamethasondosis erhöht werden. Man kann erwarten, daß dadurch die Sensitivität und die Spezifität der Prolaktinwerte hinsichtlich der diagnostischen Aussagekraft erhöht wird.

Es ist seit längerem bekannt, daß zentrale dopaminerge Neurone eine tonisch-inhibitorische Wirkung auf die Prolaktinsekretion haben (Lal et al., 1973; de Rivera et al., 1976); deshalb könnte den erhöhten basalen und Postdexamethason-Prolaktinwerten bei endogenen Depressionen ein zentraler hypodopaminerger Funktionszustand als pathologischer Mechanismus zugrundeliegen. Dies stünde auch im Einklang mit der in der Klinik beobachteten depressiogenen Wirkung von antidopaminergen Medikamenten. Zur Erhärtung dieser These sind noch weitere Untersuchungen dieser Variablen nötig, um unspezifische Streßfaktoren von den der Krankheit zugrundeliegenden Faktoren zu trennen.

3. Schlafentzug und DST

Untersuchungen von Rubin et al. (1979) zeigten keine signifikanten Veränderungen der 17-OH-Cortikosteroid-Konzentration im Plasma und Urin nach einem Schlafentzug (SE) von 205 Stunden bei 4 gesunden Probanden. Dies wurde später von Sachar (1975) bestätigt, der keine signifikanten Abweichungen im Plasmacortisolspiegel bei 2 Patienten mit totalem Schlafentzug fand. In unserer Versuchsgruppe jedoch war nach Schlafentzug der mittlere 8-Uhr-Cortisolwert nach Postdexamethasongabe erhöht und die Zahl der nicht supprimierten Cortisolwerte ($> 5\mu\text{g}\%$) von 2 auf 5 gestiegen. Außerdem traten bei unserer Versuchsgruppe mit Schlafentzug nichtsupprimierte 8-Uhr-Werte nur nach Schlafentzug auf, während jeder dieser Gruppe beim vorhergehenden DST ohne Schlafentzug um 8 Uhr ausreichend suppressierte Cortisolspiegel zeigte. Bei diesen Non-suppressoren stieg der Cortisolspiegel auf über $14,5\mu\text{g}\%$, während bei den übrigen Versuchspersonen die 8 Uhr-Cortisolwerte nach Dexamethasongabe vom Schlafentzug unbeeinflusst blieben. Wenn also Veränderungen des Postdexamethason-Cortisolspiegels nach Schlafentzug auftraten, so war es ein Anstieg des Cortisols, aber nie ein Abfall. Aufgrund der kleinen Gruppe von Probanden ist es schwierig, aus diesen Ergebnissen zu schließen, ob es bei einer Untergruppe von gesunden Personen einheitliche DST-Ergebnisse nach Schlafentzug gibt. Nach Rubin et al. (1969) scheint die Aktivität der Nebennierenrinde während Schlafentzug von der individuellen Reaktion der Versuchsperson und von der Dauer des Schlafentzugs abzuhängen. Die große interindividuelle Streuung bei der Reaktion auf psychologischen und physiologischen Streß hat vielleicht dazu beigetragen, daß sich bei unserer Versuchsgruppe die unterschiedlichen Cortisolspiegel nach Dexamethason und die unterschiedliche Zahl der Nonsuppressoren beim DST mit und ohne Schlafentzug nicht signifikant unterschieden.

Unsere Ergebnisse stimmen jedoch mit denen von Kasper et al. (1981) überein, die die Wirkung von Schlafentzug auf den DST bei depressiven Patienten untersucht haben. Sie fanden nach Schlafentzug öfters erhöhte Postdexamethason-Cortisolspiegel. Bei dieser Untersuchung schien ein abnormer DST nach Schlafentzug eine prognostische Bedeutung im Sinne einer guten Therapieansprechbarkeit zu haben. Nasrallah et al. (1980) hingegen zogen aus einer Einzelfallstudie den Schluß, daß Schlafentzug einen abnormen DST umkehren könne.

Unsere Ergebnisse zusammen mit dem Bericht von Kaspar et al. legen nahe, daß Schlafentzug für erhöhte Postdexamethason-Cortisolwerte und für Nonsuppression mitverantwortlich ist. Deshalb muß der Einfluß von Schlafentzug als therapeutische Methode bei Depressionen und von länger-dauernder Schlaflosigkeit als ein häufiges Symptom bei psychischen Krankheiten auf das DST-Ergebnis berücksichtigt werden, wenn der DST als diagnostische und prognostische Hilfe eingesetzt wird.

4. REM-Latenz

Eine Reihe von interessanten Hypothesen über die Pathophysiologie der affektiven Erkrankungen nehmen in ihrem Kernpunkt Störungen der zirkadianen Rhythmik an (Wirz-Justice et al., 1979; Papousek, 1975). In neuerer Zeit rückte die REM-Latenz als ein Parameter des gestörten Schlafes in den Mittelpunkt der Diskussion. 1966 beobachteten Hartmann et al. bei einem depressiven Patienten zu Beginn der Untersuchung neben anderen Schlaf-EEG-Veränderungen eine verkürzte REM-Latenz, die im Laufe der Zeit, als sich der Patient besserte, wieder länger wurde. Snyder (1968) fand bei 4 von 14 depressiven Patienten eine extrem kurze REM-Latenz (Mittelwert dieser Patienten 7 Min.). 1968 beschrieb Hartmann die Schlaf-EEG-Ergebnisse von 6 manisch-depressiven Patienten. Während der depressiven Phasen war die REM-Latenz deutlich kürzer als während der manischen Phasen. Der Autor vermutet, daß manisch-depressive Patienten während einer depressiven Phase Traumzeit und damit mehr REM-Zeit und verkürzte REM-Latenz brauchen, da sie vorher im manischen Zustand weniger schlafen und träumen.

Hauri und Hawkins (1971) stellten bei 9 depressiven Patienten ebenfalls eine verkürzte REM-Latenz fest, die sich im Laufe des Klinikaufenthaltes, der mit Besserung des depressiven Zustands einherging, jedoch nicht normalisierte. Auch Coble et al. (1979) fanden bei depressiven Patienten eine kurze REM-Latenz, die sich während der Behandlung trotz verbesserter HAMD-Werte nicht änderte. Andere Autoren hingegen konnten eine Beziehung zwischen REM-Latenz und Schweregrad der Depression herstellen. Snyder fand 1972 eine Korrelation zwischen Schweregrad von Depression und Grad der Schlafstörungen. Spiker et al. (1978) stellten fest, daß schwer depressive Patienten (gemessen an der HAMD-Skala) eine kürzere REM-Latenz hatten. Bei den von Kupfer et al. (1980) untersuchten Patienten mit einer primären, psychotischen Depression korrelierte von den verschiedenen Schlafparametern nur die REM-Latenz mit dem Ausprägungsgrad der depressiven Symptomatik.

Wir können in unserer Studie diese Ergebnisse nur zum Teil bestätigen. Zwar hatten 2 der 6 Patienten eine etwas verkürzte REM-Latenz, die gleiche Anzahl jedoch hatte eine beträchtlich verlängerte REM-Latenz, die ganz im Gegensatz zu den bisherigen, die gleiche Tendenz zeigenden Untersuchungen stehen. Zusätzlich hatten die beiden Patienten mit der abnorm langen REM-Latenz gleichzeitig erhöhte Postdexamethason-Cortisolspiegel. Dieses Ergebnis könnte als eine überschießende Gegenregulation auf Dexamethason bei einer gestörten HINN-Regulation gedeutet werden.

Als gemeinsame Ursache für die Schlafstörungen einerseits und die abnormen endokrinologischen Befunde andererseits könnte man eine gestörte circadiane Rhythmik annehmen. Papoušek (1975) vermutete als grundlegenden pathophysiologischen Mechanismus für affektive Erkrankungen eine Störung der circadianen, ultradianen und infradianen Zeitrhythmen. Andererseits kann bei unseren Untersuchungen ein zufälliges Zusammenreffen von Schlafstörungen und endokrinologischen Auffälligkeiten nicht ausgeschlossen werden, zum einen aufgrund der geringen Patientenzahlen, zum anderen weil im Rahmen des DST jeweils nur 2 einzelne Meßpunkte gewonnen werden. Eine engmaschigere Bestimmung der circadianen Corti-

solsekretion während mehrerer Schlafableitungen bei einer größeren Zahl von depressiven Patienten wäre für eine weitere Klärung dieser Zusammenhänge notwendig.

5. Clonidintest

In den letzten Jahren wurde in mehreren Studien die HGH-Regulation bei affektiven Erkrankungen untersucht. Die HGH-Ausschüttung kann durch eine Anzahl von verschiedenen Stimuli bewirkt werden, u.a. von Dopamin (Sachar et al., 1973; Sachar, 1975), D-Amphetamin (Langer et al., 1976), Apomorphin (Mendels et al., 1974; Maany et al., 1979; Balldin, 1981), durch Hypoglykämie (Mueller et al., 1969; Sachar et al., 1971; Czernik und Klecsiek, 1980) und durch Clonidin (Matussek et al., 1980; Checkley et al., 1982; Charney et al., 1982). Aufgrund dieser Ergebnisse vermutet man, daß sowohl noradrenerge als auch dopaminerge und serotonerge Neurone die HGH-Sekretion beeinflussen.

Mehrere Autoren bestätigten eine Beziehung zwischen einer erniedrigten HGH-Ausschüttung und bestimmten diagnostischen Untergruppen der Depression. Checkley und Crammer (1977) stellten bei Patienten während einer depressiven Phase eine im Vergleich zur Genesung verminderte Cortisol- und eine unveränderte HGH-Ausschüttung nach Gabe von Methyl-Amphetamin fest. Sie folgerten daraus, daß während einer Depression an den α -adrenergen Rezeptoren ein funktioneller Noradrenalinmangel herrscht. Langer et al. (1976) fanden nach i.v.-Injektion von Amphetaminsulfat im Vergleich zu gesunden Probanden bei endogen depressiven Patienten einen niedrigeren, bei neurotisch depressiven einen höheren HGH-Spiegel. Diese Ergebnisse lassen eine gewisse diagnostische Aussagekraft des Amphetaminstimulationstests vermuten.

Matussek et al. (1980) untersuchten mit Hilfe eines anderen α -Rezeptor-Agonisten, Clonidin, die Empfindlichkeit postsynaptischer α -Rezeptoren bei verschiedenen Untergruppen von Depressionen und gesunden Probanden. Sie konnten anhand der HGH-Ausschüttung endogen depressive Patienten von neurotisch-reaktiv-depressiven Patienten unterscheiden und führten dieses Ergebnis auf eine mangelnde postsynaptische Empfindlichkeit der α -adrenergen Rezeptoren bei endogenen Depressionen zurück. In einer weiteren Untersuchung konnten Matussek et al., (1982) zeigen, daß die durch Clonidin induzierte HGH-Ausschüttung eher eine Zustandsvariable (state variable) ist und keine über die Krankheitsepisode hinaus bestehenbleibende Störung (trait variable). Dies würde bedeuten, daß eine verminderte HGH-Sekretion nach Clonidin neben der diagnostischen Aussagekraft auch eine quantitative Beziehung zur Depressionsausprägung besitzt. Bei unseren Patienten erreichte weder die unterschiedliche HGH-Ausschüttung bei endogen und nicht endogen depressiven Patienten noch die Korrelation des Schweregrads der Erkrankung mit der HGH-Antwort statistische Signifikanz.

Daß bei unserer Stichprobe die Ergebnisse nicht signifikant waren, kann daran liegen, daß die HGH-Ausschüttung von vielen, z.T. schwer kontrollierbaren Stimuli beeinflußt wird. Allein die wiederholte HGH-Stimulation durch z.B. Hypoglykämie bei gesunden Kontrollpersonen weist eine erhebliche intraindividuelle Varianz auf (Greenwood et al., 1966). Andere Einflußgrößen auf die Wachstumshormon-Response sind Schlaf, Streß, körperliche Belastung, Alkoholanamnese, Antidepressiva und Östrogene (Carrol und Mendels, 1976; Sachar, 1975; Matussek, 1982; Laakmann und Benkert, 1978). Den größten Einfluß dürfte hierbei der Östrogenspiegel haben. Der verminderte Östrogenspiegel bei Frauen in der Menopause wird für deren ungenügende HGH-Stimulierbarkeit verantwortlich gemacht (Frantz und Rabkin, 1965; Merimee und Fineberg, 1971). Matussek et al. (1980) wiesen deshalb auch auf die Zyklusabhängigkeit der HGH-Stimulierbarkeit hin, die - ebenso wie der Einfluß der Alkoholanamnese auf die HGH-Stimulation - bei gesunden Probanden nachgewiesen werden konnte.

Um die differentialdiagnostische Bedeutung des Clonidintestes weiter abzuklären, sind also Studien mit größeren Fallzahlen und homogeneren Stichproben unter Einbeziehung aller Einflußgrößen auf die HGH-Stimulation notwendig.

6. TRH-Test

Unter den ersten Autoren, die über eine ungenügende TSH-Ausschüttung nach TRH-Gabe bei depressiven Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden berichteten, waren Prange et al. (1972). Kastin et al. (1972) fanden bei 4 von 5 depressiven Patienten eine abnorm niedrige TSH-Sekretion nach Gabe von TRH. Takahashi et al. (1973) führten bei 24 depressiven Patienten einen TRH-Test durch, wobei bei 6 Patienten der TSH-Spiegel nicht über 5 $\mu\text{U/ml}$ anstieg. Von 4 sehr schwer depressiven Patienten, die Ehrensing et al. (1974) untersuchten, hatten 3 Patienten einen zu niedrigen TSH-Gipfel (2 $\mu\text{U/ml}$), während nur 6,5% einer gesunden Kontrollgruppe mit ungenügender TSH-Sekretion auf TRH-Gabe reagierten. Sachar et al. (1980) berichten über ungenügende TSH-Ausschüttung bei 11 von 21 untersuchten depressiven Patienten.

Auch in unserer Studie zeigte sich bei einem Teil der depressiven Patienten eine verminderte TSH-Antwort nach TRH-Gabe. 7 der 16 Patienten (44 %) hatten nach TRH-Gabe einen TSH-Gipfel unter 5 $\mu\text{U/ml}$. Eine der wenigen Studien, in denen diese abnorme Reaktion von depressiven Patienten nicht bestätigt werden konnte, stammt von Coppen et al. (1980). Sie fanden weder bei depressiven Patienten im Vergleich mit gesunden Probanden unterschiedliche TRH-Test-Ergebnisse, noch bei unipolar depressiven im Vergleich mit bipolar depressiven Patienten, wie es einige andere Autoren zeigen konnten (Gold et al., 1979; Carroll et al., 1978). Bei unserer Untersuchung war nur 1 bipolar depressiver Patient - neben 10 unipolar depressiven - beteiligt, weshalb ein statistischer Vergleich dieser Gruppen nicht möglich ist. Die Tatsache, daß dieser Patient nach Stimulation mit TRH kein TSH ausgeschüttet hat, sollte Anlaß zur weiteren Klärung der diagnostischen Aussagekraft des TRH-Tests sein.

Die Unterscheidung endogener und nicht endogener Depressionen mit Hilfe dieses Tests ist umstritten. Kirkegaard et al. (1978) konnten anhand der TRH-Test-Ergebnisse affektive Psychosen (unipolare und bipolare Depressionen, Manien und gemischte manisch-depressive Psychose) von reaktiven und neurotischen Depressionen, reaktiven paranoiden Psychosen und einer Kontrollgruppe unterscheiden. Bei den Untersuchungen von Sachar et al. (1980) reagierten die primär unipolar depressiven Patienten auf TRH-Gabe mit signifikant niedrigeren TSH-Spiegeln als Patienten mit sekundärer oder bipolarer Depression. Coppen et al. (1980) hingegen, die ihre Patienten nach Winokur (1979) in "sporadic depressive disease" und "familial pure depressive disease" eingeteilt hatten, konnten keine unterschiedlichen TSH-Spiegel nach TRH-Gabe bei diesen beiden Gruppen finden. Auch in unserer Studie unterschieden sich die endogen und nicht endogen depressiven Patienten (nach ICD) nicht in den Ergebnissen des TRH-Tests. Der Grund dafür könnte darin bestehen, daß ein abnormer TRH-Test nicht nur für Depressionen spezifisch ist, sondern auch andere Ursachen haben kann, wie zum Beispiel höheres Alter, akuter Hungerzustand, Alkoholismus, Verabreichung von Dopamin oder Glukokortikoiden (Loosen, 1981).

Da ein abnormer TRH-Test zunächst nur eine hypophysäre Funktionsstörung anzeigt, endogene Depressionen jedoch ihre Ursache vermutlich in einer limbisch-hypothalamischen Störung haben, vermutet man, daß Cortisol ein Bindeglied zwischen Depression und Schilddrüsenfunktionsstörung darstellt. Denn bei depressiven Erkrankungen ist der basale Cortisolspiegel häufig erhöht und andererseits haben Glucorticoide eine hemmende Wirkung auf die TSH-Sekretion (Sachar et al., 1980). Loosen et al. (1980) kamen u.a. zu dem Ergebnis, daß depressive Patienten mit einem erhöhten Cortisolspiegel häufiger abnorme TRH-Test-Ergebnisse zeigen. Auch Burger et al. (1977) berichten einen derartigen Zusammenhang, während Sachar et al. (1980) bei Patienten mit ungenügender TSH-Ausschüttung keine erhöhten Cortisolspiegel feststellen konnten. Auch wir können diesen Einfluß des Cortisolspiegels auf die TSH-Sekretion nicht bestätigen.

ZUSAMMENFASSUNG

70 konsekutiv in die Studie einbezogene Patienten wurden nach Aufnahme in die Klinik psychiatrisch untersucht und mit Hilfe einer standardisierten Psychopathometrie beurteilt. Die Patienten wurden mittels Hamilton Depression Scale, Global Assessment Scale, Brief Psychiatric Rating Scale und Schedule for a standardized assessment of patients with depressive disorders in ihrer Psychopathologie eingeschätzt und nach den diagnostischen Systemen International Classification of Diseases, Research Diagnostic Criteria and Newcastle Scale kategorisiert. Bei allen Patienten wurde unmittelbar nach der stationären Aufnahme der Dexamethason-hemmtest mit Bestimmung des Serumcortisol- und Serumprolaktinspiegels durchgeführt. Bei einem Teil der Patienten wurde zusätzlich Clonidin-stimuliertes Cortisol und HGH und TRH-stimuliertes TSH im Serum gemessen und eine Schlaf-EEG-Ableitung zur Bestimmung der REM-Latenz durchgeführt.

Bei 46 gesunden Probanden wurde ein DST mit Cortisol und Prolaktinbestimmung durchgeführt. Bei 9 Probanden wurde der DST unter Schlafentzug wiederholt.

Ziel der Studie war es, zu untersuchen, ob die endokrinologischen Variablen des DST, Clonidintests und TRH-Tests sowie die REM-Latenz bei depressiven Patienten differentialdiagnostische Bedeutung haben und zu prüfen, inwieweit diese Variablen mit der Erkrankungsausprägung in Beziehung stehen.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen ließen zunächst annehmen, daß man endogene und nicht endogene Depressionen mit Hilfe des DST unterscheiden kann. Die DST-Ergebnisse werden jedoch erheblich vom Schweregrad der depressiven Symptomatik beeinflußt, wie in unserer Studie ebenfalls nachgewiesen werden konnte. Bei depressiven Patienten, deren Schweregrad der Erkrankung rein rechnerisch egalisiert worden war (sog. partielle Korrelation), besitzt der DST keine differentialdiagnostische Aussagekraft mehr. Die zwischen endogenen und nicht endogenen Depressionen unterschiedlichen DST-Ergebnisse waren eine Folge des unterschiedlichen Schweregrads dieser diagnostischen Gruppierungen.

Endogene und schwer depressive Patienten hatten nach Dexamethasongabe erhöhte Prolaktinspiegel, während der Prolaktinspiegel bei nicht endogenen Depressiven nach Dexamethasongabe unverändert blieb und bei gesunden Probanden durch Dexamethason erniedrigt wurde. Da nach Streß wie Insulin-Hypoglykämie oder Elektrostimulation der Postdexamethasonprolaktinspiegel erniedrigt oder nicht beeinflußt wird, scheint die Prolaktin-Stimulation nach Dexamethasongabe für schwere und/oder endogene Depressionen kein Streß-Phänomen zu sein.

Bei gesunden Probanden beobachteten wir nach Schlafentzug gehäuft ungenügend suppressierte Postdexamethason-Cortisolspiegel. Wir nehmen deshalb an, daß Schlafentzug bzw. Schlaflosigkeit infolge von Schlafstörungen ebenfalls zu abnormen DST-Ergebnissen beitragen kann.

Im Gegensatz zu anderen Autoren, die eine erniedrigte HGH-Ausschüttung nach Clonidingabe bei endogen depressiven Patienten beschrieben, erwies sich der Clonidin-Test - möglicherweise wegen unserer nur kleinen Stichprobe - nicht als diagnostisch aussagekräftig.

Nach TRH-Stimulation hatten zwar 44 % der Patienten eine erniedrigte TSH Ausschüttung; eine differentialdiagnostische Bedeutung im Sinne einer gehäuft "blunted response" bei endogen bzw. primär unipolar depressiven Patienten war jedoch nicht erkennbar.

Bei 6 Patienten wurden Schlaf-EEG-Ableitungen durchgeführt, die uneinheitliche Ergebnisse erbrachten. Eine bei 2 Patienten verlängerte REM-Latenz steht im Gegensatz zu den bislang in der Literatur bei endogen-depressiven Patienten als verkürzt beschriebene REM-Latenz. Die Abschätzung der differentialdiagnostischen Bedeutung dieser elektrophysiologischen Variable war dadurch erschwert, daß nur sehr wenige Patienten über eine ausreichend lange Zeit medikamentös unbehandelt bleiben konnten und somit nicht in diese Fragestellung einbezogen werden konnten.

LITERATURVERZEICHNIS

Balldin J.:

Experimental and clinical studies on neuroendocrine and behavioural effects of electroconvulsive therapy.

In: Reports from the departments of Psychiatry and Neurochemistry (Gottfries C.G., ed). St. Jörgen's Hospital, University of Göteborg, Sweden (1981).

Balldin J., Gottfries C.-G., Karlsson I., Lindstedt G., Langström, G. and Wallinder J.:

Dexamethasone Suppression Test and Serum Prolactin in Dementia Disorders

Brit.J. Psychiat. 143, 277-281 (1983)

Berger M., Doerr P., Lund R., Bronisch T and v. Zerssen D.: Neuroendocrinological and neurophysiological studies in major depressive disorder:

Are there biological markers for the endogenous subtype? Biol. Psychiat., 17, 1217-1242 (1982)

Berger M., Pirke K., Doerr P., Krieg J.-C., van Zerssen D.:

Ist der Dexamethason-Suppressions-Test ein brauchbares Instrument für die psychiatrische Differentialdiagnostik?

In: Hopf A. und Beckmann H. (Hrsg.):

Forschung zur biologischen Psychiatrie (1983)

Berger M. und Klein H.E.:

Der Dexamethason-Suppressions-Test: Ein biologischer Marker der endogenen Depression?

Eur. Arch. Psychiatr. Neurol. Sci 234, 137-146 (1984)

Biosigma,

J-125 Cortisol premix RLA, Radioimmunologischer Test zur quantitativen Bestimmung von Cortisol in Serum, heparinisiertem Plasma und Urin.

Hrsg. von Biosigma Analysentechnik, München, 1980

Brown W.A., Shuey I.:

Response to Dexamethasone and subtype of depression.

Arch. Gen. Psychiat. 37, 747-751 (1980)

Brown W.A. and Qualls C.B.:
 Pituitary-adrenal assessment in identifying subtypes of
 depression
Psychopharmacol. Bulletin 18, 3, 84-86 (1982)

Burger H.G. and Patel Y.C.:
 THS and TRH - Their physiological regulation and the
 clinical application of TRH
 In: L. Martini and G.M. Besser (Eds),
Clinical Neuroendocrinology, Academic Press,
 New York, 67-131 (1977)

Carney M.W.P., Roth M. and Garside R.F.:
 The diagnosis of depressive syndromes and the prediction
 of ECT response;
Brit.J. Psychiat., III, 659-674 (1965)

Carney M.W.P. and Sheffield B.F.:
 Depression and the Newcastle Scales. Their relationship to
 the Hamilton's Scale.
Brit.J. Psychiat., 121, 35-40 (1972)

Carroll B.J. and Mendels J.:
 Neuroendocrine regulation in affective disorders.
 In: *Hormones, Behavior and Psychopathology*, Sachar E.J. (ed.).
 Raven Press, New York (1976)

Carroll B.:
 Neuroendocrine function in psychiatric disorders.
 In: M.A. Lipton, A. Di Mascio and K.F. Killam (Eds.)
Psychopharmacology - A Generation of Progress.
 Raven Press, New York, NY, 487-497 (1978)

Carroll B.J., Feinberg M., Greden F.J., Haskett R.F.,
 James N. McJ., Steiner M. and Tarika J.:
 Diagnosis of endogenous depression; comparison of clinical,
 research and neuroendocrine criteria.
J.Affect. Disorder 2 (3), 177-194 (1980)

Carroll B.J., Feinberg N., Greden F.J., Tarika J.,
 Albala A.A., Haskett R.F., James N., Kronfol Z., Lohr N.,
 Steiner M., de Vigne I.P. and Young E.:
 A specific laboratory test for the diagnosis of melancholia,
 - standardization, validation and clinical utility-.
Arch.Gen. Psychiat. 38, 15-22 (1981)

Charney D.S., Heninger G.R., Sternberg D.E., Hafstad K.M., Giddings S. and Landis H.:

Adrenergic receptor sensitivity in depression: Effects of clonidine in depressed patients and healthy subjects.
Arch. Gen. Psychiat. 39, 290-294 (1982)

Checkley S.A. and Crammer J.L.:

Hormone Responses to Methylamphetamines in Depression:
A New Approach to the Noradrenaline Depletion Hypothesis.
Brit. J. Psychiat. 131, 582-586 (1977)

Checkley S.A., Slade A.D. and Shur E.:

Growth hormone and other responses to clonidine in patients with endogenous depression.
Brit.J. Psychiat. 138, 51-55 (1981)

Coble P.A., Kupfer D.J., Spiker D.G., Neil J.F. and McPartland R.J.:

EEG sleep in primary depression - a longitudinal placebo study.

J.Affect. Disorder 1, 131-138 (1979)

Copinschi G., L'Hermite M., Leclercq R., Golstein J.,

Vanhaelst L., Virasoro E. and Robyn C.:

Effects of glucorticoids and pituitary hormonal responses to hypoglycemia. Inhibition of prolactin release.

J. Clin. Endocrinol Metab. 40, 442-449 (1975)

Coppen A., Rama Rao V.A., Bishop M., Abou-Saleh M.T. and Wood K.:

Neuroendocrine studies in affective disorders,

Part 2: Plasma thyroid-stimulating hormone response to thyrotropin-releasing hormone in affective disorders: Effect of ECT.

J. Affect. Disorder 2, 317-320 (1980)

Czernik A. und Klecsiek K.:

Änderungen neuroendokriner Parameter im Verlauf von Depressionen.

Nervenarzt 51, 662-667 (1980)

Ehrensing R.H., Kastin A.J., Schalch D.S., Friesen H.G., Vargas J.R. and Schally A.V.:

Affective state and thyrotropin and prolactin responses after repeated injections of thyrotropin-releasing hormone in depressed patients.

Amer. J. Psychiat. 131, 714-718 (1974)

Endicott J., Spitzer R.L., Fleiss J.L., Cohen J.:
The Global Assessment Scale. A procedure for measuring
overall severity of psychiatric disturbance.
Arch. Gen. Psychiat. 33, 766-771 (1976)

Frantz A.G. and Rabkin M.T.:
Effects of estrogen and sex differences on secretion
of human growth hormone.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 25, 1470 (1965)

Greenwood F.C., Landon J. and Stamp T.C.B.:
The plasma sugar, free fatty acid, cortisol and growth hormone
response to insulin, in controll subjects.
J.Clin. Invest. 45, 429-436 (1966)

Gold M.S., Pottash A.L.C., Davies R.K., Ryan N.,
Sweeney D.R. and Martin D.M.:
Distinguishing Unipolar and Bipolar Depression by Thyrotropin
Release Test.
Lancet August 25, 411 (1979)

Hamilton M.:
Development of a Rating Scale for Primary Depressive Illness.
Brit. J. Soc. Clin. Psychol. 6, 278-296 (1976)

Hartmann E., Verdone P. and Snyder F.:
Longitudinal studies of sleep and dreaming patterns in psychiatric
patients.
J. Nerv. Ment. Dis., 142: 117-126 (1966).

Hartmann E.:
Longitudinal Studies fo Sleep and Dream Patterns in Manic-
Depressive Patients.
Arch. Gen. Psychiat., Vol. 19, 312-329 (Sept. 1968)

Hauri P. and Hawkins D.R.:
Phasic REM, depression, and the relationship between sleeping
and waking.
Arch. Gen. Psychiat. Vol. 25, (July 1971)

Kasper S., Moises H.W. and Beckmann H.:
Effect of total sleep deprivation on dexamethasone suppression
test in depressed patients.
Neuroendocrinol. Lett. 3/2 (123) (1981)

Kastin A.J., Ehrensing R.H., Schalch D.S. and Anderson M.S.:

Improvement in mental depression with decreased thyrotropine releasing hormone.

Lancet 2, 740-742 (1972)

Kirkegaard C., Bjorum N., Cohn D. and Lauridsen U.B.:

Thyrotropin-Releasing Hormon (TRH) Stimulation test in Manic-Depressive Illness.

Arch. Gen. Psych. 35, 1017-1021 (1978)

Klein, H.E.:

The dexamethasone suppression test in psychiatry: myth and realities.

In: Advances in human psychopharmacology - a research annual; Volume IV; Burrows G.D. and Werry J.S. (eds.)

Jai Press Inc. (1983)

Klein H.E., Bender W., Mayr H., Niederschweiberer A. and Schmauß M.:

The DST and its relationship to psychiatric diagnosis, symptoms and treatment outcome.

Brit. J. Psychiat. 145, 591-599 (1984)

Kupfer D.J., Brondy D., Coble P.A. and Spiker D.G.:

EEG sleep and affective psychosis.

J. Affect. Disord. 2, 17-25 (1980)

Laakmann G. and Benkert O.:

Neuroendokrinologie und Psychopharmaka.

Arzneimittel-Forschung (Drug Res.) 28, 1277 (1978)

Lal S., de la Vega C.E., Sourkes T.L. and Friesen H.G.:

Effect of amorphine on growth hormone, prolactin, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels in human serum.

J. Clin. Endocr. and Metab. 37, 719-724 (1973)

Langer G., Heinze G., Reim B. and Matussek N.:

Reduced Growth Hormone Responses to Amphetamine in "Endogenous" Depressive Patients.

Arch. Gen. Psychiatr. 33, 1471-1475 (1976)

Liddle G.W.:

Test of the pituitary adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome.

J. Clin. Endocr. Metab. 20, 1539-1560 (1960)

Loosen P.T., Prange A.J. and Wilson I.C.:

Influence of cortisol on TRH induced TSH response in depression.

Amer. J. Psychiat. 135, 244-246 (1978)

Loosen P.T. and Prange A.J.:

Thyrotropine Releasing Hormone (TRH): A useful Tool for Psychoneuroendocrine Investigation.

Psychoneuroendocrinology Vol. 5, 63-80 (1980)

Loosen P.T.:

Thyrotropin (TSH) response to Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) in Psychiatric Patients.

Psychopharmacol. Bulletin, Vol.17, No. 3 (1981)

Maany I., Mendels J., Frazer A. and Brunswick D.:

A study of growth hormone release in depression.

Neuropsychobiol. 5, 282-289 (1979)

Matussek N., Ackenheil M., Hippus H., Müller F.,

Schröder H.-Th., Schultes H. and Wasilewski B.:

Effect of Clonidine on Growth Hormone Release in Psychiatric Patients and Controls.

Psychiat. Res. 2, 25-36 (1980)

Matussek N.:

Drug as tools for exploring neuroendocrine functions.

Vortrag bei der Nobel-Conference. "Frontiers in biochemical and pharmacological research in depression".

Stockholm (18./19. Juni 1982)

Meltzer H.Y., Fang V.S., Tricou B.J., Robertson A. and

Piyaka S.K.:

Effect of Dexamethasone on Plasma Prolactin and Cortisol Levels in Psychiatric Patients.

Amer. J. Psychiat. 139, 763-768 (1982)

Mendels J., Frazer A. and Carroll B.J.:
Growth hormone response in depression.
Amer. J. Psychiat. 131, 1154-1155 (1974)

Mendlewicz J., Charles G. and Franckson J.M.:
The dexamethasone suppression test in affective disorder:
Relationship to clinical and genetic subgroups.
Brit. J. Psychiat. 141 (5), 464-470 (1982)

Merimee T.J. and Fineberg S.E.:
Studies of sex based variation of human growth hormone
secretion.
J. clin. Endocrinol. Metabol. 33, 896 (1971)

Mueller D.S., Heniger G.R. and McDonald R.:
Insulin tolerance test in depression.
Arch. Gen. Psychiat. 21, 587 (1969)

Müller N., Klein H.E., Ackenheil M., Bondy B., Fichter M.,
Kaphammer H., Mayr F., Nieberle G.:
Biologische Korrelate bei Alkoholismus.
Vorgetr. auf dem 13. Nürnberger Symposium,
Abstracts S. 62 (1983)

Nasrallah H.A., Kuperman S. and Coryell W.:
Reversal of dexamethasone nonsuppression with sleep deprivation
in primary depression.
Amer. J. Psychiat. 137, 1463 (1980)

Nuller J.L., Ostroumova M.:
Resistance to inhibiting effect of dexamethasone
in patients with endogenous depression.
Acta. Psychiat. Scand. 61, 169-177 (1980)

Osterman P.O., Fagius J. and Wide L.:
Prolactin levels in the insulin tolerance test with and without
pretreatment with dexamethasone.
Acta Endocrinol. 84; 237-245 (1977)

Overall J.E. and Gorham D.R.:
The Brief Psychiatric Rating Scale.
Psychol. rep. 10, 799-812 (1962)

Papacostas Y., Lee J., Johnson L. and Fink M.:
Neuroendocrine effects of ECT.
Society of Biological Psychiatry:
Scientific Proceedings, Abstract 3, 35 (1980)

Papousek M.:
Chronologische Aspekte der Zykllothymie.
Fortschr. Neurol. Psychiat. 43, 381-440 (1975)

Prange A.J., Wilson L.C., Lara P.P., Alltop L.B. and
Breese G.R.:
Effects of thyrotropin releasing hormone in depression.
Lancet 2, 998-1002 (1972).

Rees L., Butler P.W., Coshing C. et al.:
Adrenergic blockade and the corticosteroid and growth
hormone responses to methylamphetamine.
Nature 288: 565-566 (1970)

de Rivera J.L., Ettigi P., Hontela S., Muller H.F. and
Friesen H.G.:
Effect of acute and cronic neuroleptic therapy on serum
prolactin levels in men and women of different age groups.
Clin. Endocrinol. 5, 273 (1976)

Rossier J., French E., Rievier C., Shibasaki T.,
Guillemin R. and Bloom F.E.:
Stress-induced release of prolactin: Blockade by dexamethasone and naloxone may indicate β -endorphin mediation.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 77, No.1, 666-669 (1980)

Rubin R.T., Kollar E.J., Slater G.S. et al.:
Excretion of 17-hydroxycorticosteroid and vanillylmandelic
acid during 205 hours of sleep deprivation in man.
Psychosom. Med. 31, 68-79 (1979)

Rudorfer M.V., Hwu H.-G. and Clayton P.J.:
Dexamethasone suppression test in primary depression:
Significance of family history and psychosis.
Biological Psychiatry 17, (1), 41-48 (1982)

Rush A.J., Giles D.E., Roffwarg H.P. and Parker C.R.:
Sleep EEG and dexamethasone suppression test findings in
outpatients with unipolar major depressive disorders.
Biol. Psychiat. 17 (3), 327-341 (1982)

Sachar E.J., Finkelstein J. and Hellmann L.:
Growth hormone responses in depressive illness.
I. Response to insulin tolerance test.
Arch. Gen. Psychiat. 25, 263 (1971)

Sachar E.J., Frantz A. and Altman N.:
Growth hormone and prolactin in unipolar and bipolar depressed
patients: responses to hypoglycemia and L-dopa.
Amer. J. Psychiat. 130, 1362-1367 (1973)

Sachar E.J.:
Neuroendocrine abnormalities in depressive illness.
In: Sachar E.J., ed.: *Topics in Psychoneuroendocrinology*
New York, Grune and Stratton 135-136 (1975)

Sachar E.J., Asnis G., Halbreich U., Nathan R.S. and
Halpern F.:
Recent studies in the neuroendocrinology of major depressive
disorders.
Psychiat. Clin. North Amer. 3, 313-326 (1980)

Shulman R., Diawold P.:
A two-dose dexamethasone suppression test in patients with
psychiatric illness.
Can. Psychiat. Assoc. J., 22, 417-422 (1977)

Snyder F.:
Electrographic studies of sleep in depression.
In: *Computers and Electronic Devices in Psychiatry*, Kline
N.S., Laska E. (eds.).
Grune and Stratton Inc., New York, 272-303 (1968)

Snyder F.:
Electroencephalographic studies of sleep in psychiatric
disorders.
In: *The Sleeping Brain*, Brain Information Service, Chace M.H.
(ed.), Brain Research Institute, Los Angeles, 376-393 (1972)

Spiker D.G., Coble P., Cofsky J., Foster F.G.
and Kupfer D.J.:
EEG Sleep and Severity of Depression.
Biological Psychiatry, Vol. 13, No. 4 (1978)

Spitzer R.L., Endicott J. and Robin E.:
Research Diagnostic Criteria.
Psychopharmacol. Bulletin 11, 22-24 (1975)

Spitzer R.L., Endicott J. and Robins E.:
Research Diagnostic Criteria (RDC) for a selected group
of functional disorders 3rd ed. New York, New York State
Psychiatric Institute Biometrics Res. 1975, (Dtsch. Bearb.
durch Klein H.E.), Beltz, Weinheim (1982)

Stokes P.E., Stoll P.M., Mattson M.R. and Sollod R.N.:
Diagnosis and psychopathology in psychiatric patients resistant
to dexamethasone.
In: Hormones, Behaviour and Psychopathology. Sachar E.J. (ed.).
Raven Press, New York, 225-229 (1976)

Takahashi S., Kondo H., Yoshimura M. and Ochi Y.:
Folia Psychiatr. Neurol. Jpn 27, 305-314 (1973)

Winokur G.:
Familial (genetic) subtypes of pure depressive disease.
Amer. J. Psychiat. 136, 911-913 (1979)

Wirz-Justice A., Pühringer W. and Hole G.:
Response to sleep deprivation as a predictor of therapeutic
results with antidepressant drugs.
Amer. J. Psychiat. 136, 1222-1223 (1979)

Zerssen D.v., Berger M., Doerr P.:
Neuroendocrine dysfunction in subtypes of depression.
In: Psychoneuroendocrine dysfunction in psychiatric and neuro-
logical illnesses, Shah N.S., Donald A.G. (eds.).
Plenum Publ. Co., New York, 357-382 (1983).

Zum Schluß meiner Arbeit darf ich mich bei Herrn Prof.Dr.H. Hippus bedanken für die Überlassung des Themas und die Möglichkeit, an seiner Klinik arbeiten zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr.H.E. Klein, der sich hilfsbereit meiner angenommen hat und mich sowohl bei dem experimentellen Teil als auch bei der Ausarbeitung der Studie stets unterstützt hat.

Weiter bedanke ich mich bei den Damen und Herren der Universitätsklinik, die mir ihre Hilfe gewährt haben, insbesondere bei Herrn Diplom-Mathematiker Arne Schwarz, dessen Ratschläge und Hilfe bei der Datenverarbeitung der Ergebnisse für mich besonders wertvoll waren.

Fräulein Wurmer möchte ich herzlich für die Schreibarbeit danken.

LEBENS LAUF

Name: Bertin Richard Seibold

geb.: 20. Oktober 1958

Geburtsort: München

Vater: Dr. Martin Seibold

Mutter: Dr. Mechtild Seibold, geb. Dieminger

Schulen: 1965-1969 Volksschule Fürstenfeldbruck
1969-1978 Mathematisch-naturwissenschaftlicher
Zweig des Graf-Rasso-Gymnasiums
in Fürstenfeldbruck
1978 Abitur

Studium: Beginn des Medizinstudiums
im Wintersemester 1978/79
1980 Physikum
1981 Erstes Staatsexamen
1983 Zweites Staatsexamen
1984 Drittes Staatsexamen
19.10.84 Approbation

Seit 1.1.1985: Assistenzarzt an der Privatklinik Dr. Schindlbeck
in Herrsching

